

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική  
Βιοπληροφορική**

Τίτλος Διπλωματικής Εργασίας

***«Ελληνική απόδοση της επικαιροποιημένης έκδοσης των αρχών της ορθής κλινικής πρακτικής»***

***«Greek translation of the updated version of the principles of good clinical practice»***

**ΝΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΠΑΝΙΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗΣ: ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΡΙΑ: ΔΟΞΑΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ**

Λάρισα, Ελλάς, Σεπτέμβριος 2017

## Πρόλογος

Τα τελευταία χρόνια στη χώρα μας, στην προσπάθεια των ερευνητών ιατρών, να γίνουν διαθέσιμες νέες θεραπείες στα κέντρα τους οι οποίες θα τους βοηθήσουν στην αντιμετώπιση άλλα και στην κατανόηση διαφόρων νόσων, επιδιώκουν όλο και περισσότερο να εντάσσουν στα τμήματα τους νέες κλινικές μελέτες. Είναι θετικό πως υπάρχει πια μια ροπή από πολλούς επιστήμονες να τυχαιοποιούν ασθενείς σε κλινικές μελέτες άλλα ένα πολύ σοβαρό πρόβλημα – αντικίνητρο είναι η μεγάλη υποστελέχωση σε εξειδικευμένο προσωπικό, όλων των βαθμίδων, που δύναται να διαχειριστεί με βάση τους κανόνες ορθής κλινικής πρακτικής μια κλινική μελέτη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η επιθυμία και η προσπάθεια πολλών κέντρων κλινικών μελετών να μην αποδίδει ως πρέπει και οι επιστημονικά υπεύθυνοι να καταλήγουν πολλές φορές να μη γνωρίζουν όλες τις αρμοδιότητες και τις υποχρεώσεις που έχουν για να διαχειριστούν μια κλινική μελέτη. Στην όλη προσπάθεια για διευκόλυνση αυτής της κατάστασης η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία έχει ως στόχο μέσω της μετάφρασης να αποσαφηνίσει και να κάνει πιο εύκολη τη καθημερινότητα όλων των εμπλεκομένων στις κλινικές μελέτες στη χώρα μας, ιδίως των νέων ερευνητών, με το να έχουν την καλούμενη «Βίβλο» των κλινικών μελετών, το ICH-GCP E6 (R2) διαθέσιμο ανά πάσα στιγμή στα χέρια τους και έτσι να ξέρουν ακριβώς με ποιους κανόνες πρέπει να διαχειριστούν μια κλινική μελέτη και ποιες είναι οι υποχρεώσεις τους.

Ολοκληρώνοντας, κρίνω σκόπιμο να ευχαριστήσω πολύ για την όλη βοήθεια και καθοδήγηση, τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Πανίδα Δημήτριο καθώς και τον Συντονιστή Διευθυντή της Αιματολογικής Κλινικής και Λεμφωμάτων του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» κ. Χαρχαλάκη Νικόλαο για όλη την στήριξη στο πρόσωπο μου η οποία ήταν και καθοριστική για την ολοκλήρωση του συγκεκριμένου ΠΜΣ.

Νάκης Γεώργιος

ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΗ ΤΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ  
ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ (ICH)

**ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΜΕΝΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΑ ΓΡΑΜΜΗ ICH**

**ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΣΤΗΝ ICH E6 (R1):  
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΑ ΓΡΑΜΜΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΛΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ  
E6 (R2)**

Τρέχουσα έκδοση *Βήματος 4*  
χρονολογημένη 9 Νοεμβρίου 2016

## E6 (R1)

### Ιστορικό εγγράφων

Πρώτη Κωδικοποίηση	Ιστορικό	Ημερομηνία	Νέα Κωδικοποίηση <b>Νοέμβριος 2005</b>
E6	Έγκριση από τη Διευθύνουσα Επιτροπή του <i>Βήματος 2</i> και διάθεση για δημόσια διαβούλευση.	27 Απριλίου 1995	E6
E6	Έγκριση από τη Διευθύνουσα Επιτροπή του <i>Βήματος 4</i> και πρόταση προς έγκριση στους τρεις ρυθμιστικούς φορείς ICH	1 Μαΐου 1996	E6

### E6 (R1) έκδοση *Βήματος 4*

E6	Έγκριση από τη Διευθύνουσα Επιτροπή των συντακτικών διορθώσεων του <i>Μετά-Βήματος 4</i>	10 Ιουνίου 1996	E6 (R1)
----	--	-----------------------	---------

### Τρέχον E6 (R2) Συμπλήρωμα έκδοση *Βήματος 4*

Κωδικός	Ιστορικό	Ημερομηνία
E6 (R2)	<p>Υιοθέτηση από τα Ρυθμιστικά Μέλη της Συνέλευσης ICH του <i>Βήματος 4</i>.</p> <p>Ενσωμάτωση Συμπληρώματος στο έγγραφο ICH E6 (R1).</p> <p>Οι αλλαγές είναι απευθείας ενσωματωμένες στα ακόλουθα τμήματα της μητρικής κατευθυντήριας γραμμής: <a href="#">Εισαγωγή</a>, <a href="#">1.63</a>, <a href="#">1.64</a>, <a href="#">1.65</a>, <a href="#">2.10</a>, <a href="#">2.13</a>, <a href="#">4.2.5</a>, <a href="#">4.2.6</a>, <a href="#">4.9.0</a>, <a href="#">5.0</a>, <a href="#">5.0.1</a>, <a href="#">5.0.2</a>, <a href="#">5.0.3</a>, <a href="#">5.0.4</a>, <a href="#">5.0.5</a>, <a href="#">5.0.6</a>, <a href="#">5.0.7</a>, <a href="#">5.2.2</a>, <a href="#">5.5.3 (α)</a>, <a href="#">5.5.3 (β)</a>, <a href="#">5.5.3 (η)</a>, <a href="#">5.18.3</a>, <a href="#">5.18.6 (ε)</a>, <a href="#">5.18.7</a>, <a href="#">5.20.1</a>, <a href="#">8.1</a></p>	9 Νοεμβρίου 2016

**Νομική ειδοποίηση:** Το έγγραφο αυτό προστατεύεται από πνευματικά δικαιώματα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί, να αναπαραχθεί, να ενσωματωθεί σε άλλα έργα, προσαρμοσμένα, τροποποιημένα,

μεταφρασμένα ή διανεμημένα με δημόσια άδεια υπό την προϋπόθεση ότι τα πνευματικά δικαιώματα της ICH στο έγγραφο αναγνωρίζονται ανά πάσα στιγμή. Σε περίπτωση οποιασδήποτε προσαρμογής, τροποποίησης ή μετάφρασης του εγγράφου, πρέπει να ληφθούν εύλογα μέτρα για την σαφή σήμανση, την οριοθέτηση ή αλλιώς να προσδιοριστούν ότι έγιναν αλλαγές στο ή βασίστηκαν στο πρωτότυπο έγγραφο. Οποιαδήποτε εντύπωση ότι η προσαρμογή, η τροποποίηση ή η μετάφραση του αρχικού εγγράφου επικυρώνονται ή χορηγούνται από την ICH πρέπει να αποφεύγεται.

Το έγγραφο παρέχεται “ως έχει” χωρίς καμία εγγύηση. Σε καμία περίπτωση δεν θα είναι η ICH ή οι συντάκτες του πρωτότυπου εγγράφου υπεύθυνοι για οποιαδήποτε αξίωση, αποζημίωση ή άλλη ευθύνη που απορρέει από τη χρήση του εγγράφου.

Τα παραπάνω δικαιώματα δεν ισχύουν για περιεχόμενο που παρέχεται από τρίτους. Ως εκ τούτου, για τα έγγραφα στα οποία το δικαίωμα πνευματικής ιδιοκτησίας μεταβιβάζεται σε τρίτους, πρέπει να αποκτηθεί άδεια αναπαραγωγής από τον κάτοχο πνευματικών δικαιωμάτων.

**ICH ΕΝΑΡΜΟΝΙΣΜΕΝΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΑ ΓΡΑΜΜΗ**  
**ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΣΤΗΝ ICH E6 (R1): ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΑ**  
**ΓΡΑΜΜΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΛΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ ICH**  
**E6 (R2)**

**ICH Ομόφωνη Κατευθυντήρια γραμμή**

**ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ .....	1
Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική .....	1
Εισαγωγή.....	7
1. Γλωσσάριο .....	8
2. Οι αρχές της ICH GCP .....	19
3. Συμβούλιο Θεσμικού Ελέγχου / Ανεξάρτητη Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας (IRB / IEC) .....	20
3.1. Αρμοδιότητες .....	20
3.2. Σύνθεση, λειτουργίες και χειρισμοί .....	22
3.3. Διαδικασίες .....	23
3.4. Αρχεία .....	24
4. ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ.....	24
4.1. Προσόντα και συμφωνίες ερευνητή .....	24
4.2. Επαρκείς πόροι .....	25
4.3. Ιατρική φροντίδα των ασθενών της κλινικής δοκιμής .....	26
4.4. Επικοινωνία με IRB / IEC .....	26
4.5. Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο .....	27
4.6. Υπό έρευνα προϊόν .....	27
4.7. Διαδικασίες τυχαιοποίησης και αποτυφλοποίησης.....	28
4.8. Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης των ασθενών της κλινικής δοκιμής .....	28

4.9.	Αρχεία και αναφορές.....	33
4.10.	Εκθέσεις προόδου .....	34
4.11.	Έκθεση ασφάλειας .....	34
4.12.	Πρόωρη λήξη ή αναστολή μίας κλινικής δοκιμής.....	35
4.13.	Τελική έκθεση από τον ερευνητή.....	36
5.	Χορηγός.....	36
5.0.	Διαχείριση ποιότητας.....	36
5.1.	Διασφάλιση ποιότητας και ποιοτικός έλεγχος .....	38
5.2.	Συμβεβλημένος Οργανισμός Έρευνας (CRO).....	38
5.3.	Ιατρική εμπειρογνωμοσύνη.....	39
5.4.	Σχεδιασμός κλινικής δοκιμής.....	39
5.5.	Διαχείριση κλινικής δοκιμής, διαχείριση δεδομένων και τήρηση αρχείων .....	40
5.6.	Επιλογή ερευνητή .....	42
5.7.	Κατανομή των αρμοδιοτήτων.....	43
5.8.	Αποζημίωση σε ασθενείς και ερευνητές.....	43
5.9.	Χρηματοδότηση .....	43
5.10.	Κοινοποίηση / Υποβολή προς τις ρυθμιστικές αρχές.....	43
5.11.	Επιβεβαίωση εξέτασης από το IRB / IEC.....	44
5.12.	Πληροφορίες σχετικά με το υπό έρευνα προϊόν .....	44
5.13.	Παραγωγή, συσκευασία, επισήμανση και κωδικοποίηση υπό έρευνα προϊόντος .....	45
5.14.	Προμήθεια και διαχείριση του υπό έρευνα προϊόντος.....	45
5.15.	Πρόσβαση αρχείου.....	46
5.16.	Πληροφορίες για την ασφάλεια.....	47
5.17.	Αναφορές ανεπιθύμητης ενέργειας φαρμάκου .....	47
5.18.	Επιτήρηση .....	47
5.18.1.	Σκοπός.....	47
5.18.2.	Επιλογή και προσόντα των επιτηρητών .....	48

5.18.3.	Έκταση και φύση της επιτήρησης .....	48
5.18.4.	Αρμοδιότητες επιτηρητή .....	49
5.18.5.	Διαδικασίες επιτήρησης.....	51
5.18.6.	Έκθεση επιτήρησης .....	52
5.18.7.	Σχέδιο επιτήρησης .....	52
5.19.	Έλεγχος (audit) .....	53
5.19.1.	Σκοπός.....	53
5.19.2.	Επιλογή και αξιολόγηση των ελεγκτών .....	53
5.19.3.	Ελεγκτικές διαδικασίες .....	53
5.20.	Μη συμμόρφωση .....	54
5.21.	Πρόωρη λήξη ή αναστολή κλινικής δοκιμής.....	54
5.22.	Εκθέσεις κλινικής δοκιμής / μελέτης.....	54
5.23.	Πολυκεντρικές μελέτες .....	55
6.	Πρωτόκολλο κλινικής δοκιμής και τροποποιήσεις πρωτοκόλλου .....	55
6.1.	Γενικές πληροφορίες .....	55
6.2.	Πληροφορίες ιστορικού .....	56
6.3.	Στόχοι κλινικής δοκιμής και σκοπός .....	56
6.4.	Σχεδιασμός κλινικής δοκιμής.....	56
6.5.	Επιλογή και απόσυρση των ασθενών .....	57
6.6.	Θεραπεία ασθενών .....	58
6.7.	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας .....	58
6.8.	Αξιολόγηση της ασφάλειας .....	58
6.9.	Στατιστικά στοιχεία .....	58
6.10.	Άμεση πρόσβαση στα δεδομένα πηγαία έγγραφα.....	59
6.11.	Έλεγχος ποιότητας και διασφάλιση ποιότητας.....	59
6.12.	Δεοντολογία.....	59
6.13.	Χειρισμός δεδομένων και τήρηση αρχείων .....	59



6.14.	Χρηματοδότηση και ασφάλιση .....	59
6.15.	Πολιτική δημοσίευσης.....	59
6.16.	Συμπληρώματα .....	60
7.	Εγχειρίδιο ερευνητή (IB) .....	60
7.1.	Εισαγωγή .....	60
7.2.	Γενικές παρατηρήσεις .....	61
7.2.1.	Τίτλος σελίδας .....	61
7.2.2.	Δήλωση εμπιστευτικότητας .....	61
7.3.	Περιεχόμενο του εγχειριδίου του ερευνητή .....	61
7.3.1.	Πίνακας περιεχομένων .....	62
7.3.2.	Σύνοψη.....	62
7.3.3.	Εισαγωγή.....	62
7.3.4.	Φυσικές, χημικές και φαρμακευτικές ιδιότητες και σύνθεση.....	62
7.3.5.	Μη κλινικές μελέτες.....	62
7.3.6.	Επιπτώσεις στον άνθρωπο.....	64
7.3.7.	Σύνοψη δεδομένων και καθοδήγηση για τον ερευνητή .....	66
7.4.	Προσάρτημα 1.....	67
7.5.	Προσάρτημα 2.....	68
8.	Βασικά έγγραφα για την διεξαγωγή μίας κλινικής δοκιμής.....	69
8.1.	Εισαγωγή .....	69
8.2.	Πριν αρχίσει η κλινική φάση της δοκιμής .....	70
8.3.	Κατά τη διάρκεια της κλινικής διεξαγωγής της δοκιμής .....	75
8.4.	Μετά την ολοκλήρωση ή τον τερματισμό της κλινικής δοκιμής .....	80

**ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΣΤΗΝ ICH E6 (R1): ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΑ  
ΓΡΑΜΜΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΛΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ ICH**

**E6 (R2)**

**Εισαγωγή**

Η Ορθή Κλινική Πρακτική (GCP) αποτελεί ένα διεθνές ηθικό και επιστημονικό πρότυπο ποιότητας για τον σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την τεκμηρίωση και την αναφορά μελετών που εμπλέκουν τη συμμετοχή ανθρώπινων ασθενών. Η συμμόρφωση με το παρόν πρότυπο παρέχει δημόσια διασφάλιση ότι τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευζωία των υπό μελέτη ασθενών προστατεύεται σύμφωνα με τις αρχές που έχουν την προέλευσή τους στη Διακήρυξη του Ελσίνκι και ότι τα δεδομένα των κλινικών μελετών είναι αξιόπιστα.

Ο στόχος αυτής της κατευθυντήριας γραμμής ICH GCP είναι να παράσχει ένα ενοποιημένο πρότυπο για την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), την Ιαπωνία και τις Ηνωμένες Πολιτείες για τη διευκόλυνση της αμοιβαίας αποδοχής κλινικών δεδομένων από τις ρυθμιστικές αρχές των εν λόγω δικαιοδοσιών.

Η κατευθυντήρια γραμμή αναπτύχθηκε λαμβάνοντας υπόψη τις τρέχουσες ορθές κλινικές πρακτικές της Ευρωπαϊκής Ένωσης, της Ιαπωνίας και των Ηνωμένων Πολιτειών, καθώς και αυτές της Αυστραλίας, του Καναδά, των Σκανδιναβικών χωρών και την Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO).

Αυτή η κατευθυντήρια γραμμή θα πρέπει να ακολουθείται κατά τη δημιουργία δεδομένων κλινικών μελετών που πρόκειται να υποβληθούν στις ρυθμιστικές αρχές.

Οι αρχές που καθορίζονται στην παρούσα κατευθυντήρια γραμμή μπορούν επίσης να εφαρμοστούν σε άλλες κλινικές έρευνες οι οποίες μπορεί να έχουν αντίκτυπο στην ασφάλεια και την ευζωία των ανθρώπινων ασθενών.

**ΠΡΟΣΘΗΚΗ**

Από την ανάπτυξη της κατευθυντήριας γραμμής ICH GCP, η κλίμακα, η πολυπλοκότητα και το κόστος των κλινικών μελετών έχουν αυξηθεί. Οι εξελίξεις στην τεχνολογία και στις διαδικασίες διαχείρισης κινδύνου προσφέρουν νέες ευκαιρίες για αύξηση της αποτελεσματικότητας και εστίαση στις σχετικές δραστηριότητες. Όταν προετοιμάστηκε το αρχικό κείμενο ICH E6 (R1), οι κλινικές δοκιμές εκτελούνταν με διαδικασίες βασισμένες κατά μεγάλο μέρος σε έγγραφη μορφή. Πρόοδοι στη χρήση της ηλεκτρονικής τεκμηρίωσης δεδομένων και της υποβολής αναφορών διευκολύνουν την υλοποίηση άλλων προσεγγίσεων. Για παράδειγμα, η κεντρική επιτήρηση μπορεί τώρα να

προσφέρει ένα μεγαλύτερο πλεονέκτημα, σε ένα ευρύτερο φάσμα μελετών από ό, τι προτείνεται στο αρχικό κείμενο. Επομένως, αυτή η κατευθυντήρια γραμμή έχει τροποποιηθεί για να ενθαρρύνει την εφαρμογή βελτιωμένων και αποδοτικότερων προσεγγίσεων στον σχεδιασμό στη διεξαγωγή, στην επίβλεψη, στη τεκμηρίωση και στην υποβολή εκθέσεων κλινικών μελετών, ενώ συνεχίζει να εξασφαλίζεται η προστασία των ανθρώπινων ασθενών και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής. Πρότυπα σχετικά με ηλεκτρονικά αρχεία και βασικά έγγραφα που αποσκοπούν στην αύξηση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας των κλινικών δοκιμών έχουν επίσης επικαιροποιηθεί.

Αυτή η κατευθυντήρια γραμμή πρέπει να διαβάζεται σε συνδυασμό με άλλες ICH κατευθυντήριες γραμμές που σχετίζονται με τη διεξαγωγή κλινικών μελετών (π.χ. E2A (διαχείριση κλινικών δεδομένων ασφάλειας), E3 (έκθεση κλινικής δοκιμής), E7 (γηριατρικοί πληθυσμοί), E8 (γενικές θεωρήσεις για κλινικές δοκιμές), E9 (στατιστικές αρχές) και E11 (παιδιατρικοί πληθυσμοί)).

Το παρόν Ολοκληρωμένο Συμπλήρωμα Κατευθυντήριας Γραμμής της ICH GCP παρέχει ένα ενιαίο πρότυπο για την Ευρωπαϊκή Ένωση, την Ιαπωνία, τις Ηνωμένες Πολιτείες, τον Καναδά και την Ελβετία, προκειμένου να διευκολυνθεί η αμοιβαία αποδοχή δεδομένων των κλινικών μελετών από τις ρυθμιστικές αρχές των εν λόγω δικαιοδοσιών. Σε περίπτωση οποιαδήποτε διαφοράς μεταξύ του κειμένου E6 (R1) και του κειμένου του συμπληρώματος E6 (R2), το κείμενο του συμπληρώματος E6 (R2) θα πρέπει να έχει προτεραιότητα.

## **1. Γλωσσάριο**

### **1.1. Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (ADR)**

Στην προ της έγκρισης κλινική εμπειρία με ένα νέο φάρμακο ή τις νέες χρήσεις του, ιδιαίτερα καθώς η θεραπευτική δόση δεν μπορεί να καθοριστεί: όλες οι επιβλαβείς και οι ακούσιες αποκρίσεις σε ένα φαρμακευτικό προϊόν που σχετίζονται με οποιαδήποτε δόση πρέπει να θεωρούνται ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου. Η φράση «απόκριση σε ένα φαρμακευτικό προϊόν» σημαίνει ότι το να υπάρχει αιτιώδης σχέση μεταξύ ενός φαρμακευτικού προϊόντος και ενός ανεπιθύμητου συμβάντος είναι τουλάχιστον μια λογική δυνατότητα, δηλαδή η σχέση δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Όσον αφορά τα φάρμακα που κυκλοφορούν στο εμπόριο: η απόκριση σε ένα φάρμακο η οποία είναι επιβλαβής και ακούσια και η οποία συμβαίνει σε δόσεις που κανονικά χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο για προφύλαξη, διάγνωση ή θεραπεία ασθενειών ή για τροποποίηση της φυσιολογικής λειτουργίας (βλέπε κατευθυντήρια γραμμή ICH για τη Διαχείριση

Δεδομένων Κλινικής Ασφάλειας: Ορισμοί και Πρότυπα για Ταχείες Αναφορές).

### **1.2. Ανεπιθύμητο συμβάν (ΑΕ)**

Οποιοδήποτε δυσάρεστο ιατρικό περιστατικό σε ασθενή ή σε υπό κλινική έρευνα ασθενή στον οποίο χορηγείται φαρμακευτικό προϊόν και το οποίο δεν έχει απαραίτητως αιτιώδη συνάφεια με αυτή τη θεραπείας. Επομένως, ένα ανεπιθύμητο συμβάν (ΑΕ) μπορεί να είναι οποιοδήποτε δυσμενές και ακούσιο σημάδι (συμπεριλαμβανομένου ενός μη φυσιολογικού εργαστηριακού ευρήματος), σύμπτωμα ή ασθένεια που σχετίζεται προσωρινά με τη χρήση ενός φαρμακευτικού (υπό έρευνα) προϊόντος, ανεξαρτήτως του εάν σχετίζεται ή όχι με το φαρμακευτικό (υπό έρευνα) προϊόν (βλέπε Κατευθυντήρια Γραμμή ICH για τη Διαχείριση Δεδομένων Κλινικής Ασφάλειας: Ορισμοί και Πρότυπα για την Ταχεία Υποβολή Αναφορών).

### **1.3. Τροποποίηση (στο πρωτόκολλο)**

Βλέπε Τροποποίηση Πρωτοκόλλου.

### **1.4. Εφαρμοστέα ρυθμιστική απαίτηση**

Οποιοσδήποτε νόμος και κανονισμός που ρυθμίζουν τη διεξαγωγή κλινικών μελετών των υπό έρευνα προϊόντων.

### **1.5. Έγκριση (σε σχέση με τα Συμβούλια Θεσμικού Ελέγχου)**

Η καταφατική απόφαση της IRB ότι η κλινική δοκιμή έχει εξετασθεί και μπορεί να διεξαχθεί στο χώρο του ιδρύματος εντός των περιορισμών που ορίζονται από την IRB, το ίδρυμα, την Ορθή Κλινική Πρακτική (GCP) και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

### **1.6. Έλεγχος**

Μια συστηματική και ανεξάρτητη εξέταση των σχετικών με την κλινική δοκιμή δραστηριοτήτων και εγγράφων έτσι ώστε να προσδιοριστεί αν διεξήχθησαν οι σχετικές με την κλινική δοκιμή αξιολογούμενες δραστηριότητες και τα δεδομένα τεκμηριώθηκαν, αναλύθηκαν και αναφέρθηκαν με ακρίβεια σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας του χορηγού (SOPs), την Ορθή Κλινική Πρακτική (GCP) και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

### **1.7. Πιστοποιητικό ελέγχου**

Δήλωση επιβεβαίωσης από τον ελεγκτή ότι πραγματοποιήθηκε έλεγχος.

### **1.8. Έκθεση ελέγχου**

Γραπτή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του ελέγχου από τον ελεγκτή του χορηγού.

### **1.9. Ίχνος ελέγχου**

Τεκμηρίωση που επιτρέπει την αναδόμηση της πορείας των γεγονότων.

### **1.10. Τυφλοποίηση / συγκάλυψη**

Διαδικασία κατά την οποία ένα ή περισσότερα μέλη της κλινικής δοκιμής δεν γνωρίζουν τις εκχωρήσεις θεραπείας. Η μονή τυφλοποίηση αναφέρεται συνήθως στο ότι ο ασθενής αγνοεί και η διπλή τυφλοποίηση συνήθως αναφέρεται στο ότι ο ασθενής, ο ερευνητής, ο επιτηρητής και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ο αναλυτής δεδομένων δεν γνωρίζει τις εκχωρήσεις θεραπείας.

### **1.11. Φύλλα παρακολούθησης ασθενών (CRF)**

Ένα τυπωμένο, οπτικό ή ηλεκτρονικό έγγραφο που έχει σχεδιαστεί για να τεκμηριώνει όλες τις πληροφορίες που απαιτεί το πρωτόκολλο να αναφέρονται στον χορηγό για κάθε ασθενή της κλινικής δοκιμής.

### **1.12. Κλινική δοκιμή / μελέτη**

Οποιαδήποτε έρευνα σε ανθρώπους που αποσκοπεί στην ανακάλυψη ή επαλήθευση κλινικών, φαρμακολογικών και / ή άλλων φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του υπό έρευνα προϊόντος και/ή για την αναγνώριση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών υπό έρευνα προϊόν και/ή τη μελέτη απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης ενός υπό έρευνα προϊόντος με σκοπό τη διακρίβωση της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητάς του. Οι όροι κλινική δοκιμή και κλινική μελέτη είναι συνώνυμοι.

### **1.13. Έκθεση κλινικής δοκιμής / μελέτης**

Μία γραπτή περιγραφή δοκιμής / μελέτης οποιουδήποτε θεραπευτικού, προφυλακτικού ή διαγνωστικού παράγοντα που διεξάγεται σε ανθρώπους, όπου η κλινική και στατιστική περιγραφή, παρουσιάσεις και οι αναλύσεις ενσωματώνονται πλήρως σε μια ενιαία έκθεση (βλέπε Κατευθυντήρια Γραμμή ICH για τη Δομή και το Περιεχόμενο Εκθέσεων Κλινικής Δοκιμής).

### **1.14. Συγκριτικό προϊόν**

Ένα προϊόν υπό έρευνα ή που κυκλοφορεί στο εμπόριο (δλδ. ενεργός έλεγχος) ή το εικονικό φάρμακο (placebo) το οποίο χρησιμοποιείται ως προϊόν συγκριτικής αναφοράς σε κλινική δοκιμή.

### **1.15. Συμμόρφωση (σε σχέση με τις μελέτες)**

Τήρηση όλων των απαιτήσεων που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή, των απαιτήσεων

Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice, GCP) και των ισχυουσών ρυθμιστικών απαιτήσεων.

#### **1.16. Εμπιστευτικότητα**

Πρόληψη της αποκάλυψης σε άλλα, πέραν των εξουσιοδοτημένων ατόμων, των ιδιοκτητικών πληροφοριών ενός χορηγού ή της ταυτότητας ενός ασθενή.

#### **1.17. Συμβόλαιο**

Μία γραπτή, χρονολογημένη και υπογεγραμμένη συμφωνία μεταξύ δύο ή περισσότερων εμπλεκομένων μερών που καθορίζει οποιεσδήποτε ρυθμίσεις σχετικά με την ανάθεση και την κατανομή καθηκόντων και υποχρεώσεων και, ενδεχομένως, οικονομικά θέματα. Το πρωτόκολλο μπορεί να χρησιμεύσει ως βάση μιας σύμβασης.

#### **1.18. Συντονιστική επιτροπή**

Μια επιτροπή που μπορεί να συστήσει κάποιος χορηγός για να συντονίσει τη διεξαγωγή μιας πολυκεντρικής κλινικής δοκιμής.

#### **1.19. Συντονιστής ερευνητής**

Ένας ερευνητής στον οποίο ανατίθεται η ευθύνη για το συντονισμό των ερευνητών σε διαφορετικά κέντρα που συμμετέχουν σε μια πολυκεντρική κλινική δοκιμή.

#### **1.20. Συμβεβλημένος οργανισμός έρευνας (CRO)**

Ένα άτομο ή ένας οργανισμός (εμπορικός, ακαδημαϊκός ή άλλος) συμβεβλημένος με το χορηγό να εκτελεί ένα ή περισσότερα από τα καθήκοντα και τις λειτουργίες του χορηγού που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή.

#### **1.21. Άμεση πρόσβαση**

Άδεια εξέτασης, ανάλυσης, επαλήθευσης και αναπαραγωγής οποιωνδήποτε αρχείων και αναφορών που είναι σημαντικές στην αξιολόγηση μιας κλινικής δοκιμής. Οποιοδήποτε μέρος (π.χ. εθνικές και ξένες ρυθμιστικές αρχές, επιτηρητές του χορηγού και οι ελεγκτές) με άμεση πρόσβαση θα πρέπει να λάβουν όλες τις εύλογες προφυλάξεις εντός των περιορισμών της ισχύουσας/ων ρυθμιστικής/ων απαίτησης/ων για τη διατήρηση της εμπιστευτικότητας των ταυτοτήτων των ασθενών και των ιδιοκτητικών πληροφοριών του χορηγού.

#### **1.22. Αποδεικτικά έγγραφα**

Όλα τα αρχεία, σε οποιαδήποτε μορφή (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, γραπτών,

ηλεκτρονικών, μαγνητικών και οπτικών αρχείων και σαρώσεων ακτινογραφιών και ηλεκτροκαρδιογραφημάτων) που περιγράφουν ή τεκμηριώνουν τις μεθόδους, τη διεξαγωγή, και / ή τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής, τους παράγοντες που επηρεάζουν μια κλινική δοκιμή και τα μέτρα που ελήφθησαν.

### **1.23. Βασικά έγγραφα**

Έγγραφα που επιτρέπουν ατομικά και συλλογικά την αξιολόγηση της διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής και την ποιότητα των παραγόμενων δεδομένων (βλ. 8. Βασικά Έγγραφα για τη Διεξαγωγή Κλινικής Δοκιμής).

### **1.24. Ορθή κλινική πρακτική (GCP)**

Πρότυπο για το σχεδιασμό, τη συμπεριφορά, την απόδοση, την παρακολούθηση, τον έλεγχο, την τεκμηρίωση, τις αναλύσεις και την έκθεση κλινικών μελετών που παρέχει τη βεβαιότητα ότι τα δεδομένα και τα αναφερόμενα αποτελέσματα είναι αξιόπιστα και ακριβή και ότι τα δικαιώματα, η ακεραιότητα και η εμπιστευτικότητα των ασθενών της κλινικής δοκιμής προστατεύονται.

### **1.25. Ανεξάρτητη επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων (IDMC) (Συμβούλιο παρακολούθησης δεδομένων και ασφάλειας, Επιτροπή παρακολούθησης, Επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων)**

Μια ανεξάρτητη επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων που μπορεί να συσταθεί από τον χορηγό για να αξιολογεί ανά διαστήματα την πορεία μιας κλινικής δοκιμής, τα δεδομένα ασφάλειας και τα κρίσιμα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας (efficacy endpoints), καθώς και να προτείνει στο χορηγό αν θα συνεχίσει, τροποποιήσει ή διακόψει μια κλινική δοκιμή.

### **1.26. Αμερόληπτος μάρτυρας**

Ένα άτομο, ανεξάρτητο από τη κλινική δοκιμή, που δεν μπορεί να επηρεαστεί αθέμιτα από τους εμπλεκόμενους με τη κλινική δοκιμή, το οποίο παρακολουθεί τη διαδικασία συγκατάθεσης εάν ο ασθενής ή ο νόμιμα αποδεκτός εκπρόσωπος αυτού δεν μπορεί να διαβάσει και το οποίο άτομο διαβάζει το έντυπο συγκατάθεσης και οποιεσδήποτε άλλες γραπτές πληροφορίες παρέχονται στον ασθενή.

### **1.27. Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας (IEC)**

Ανεξάρτητο όργανο (συμβούλιο εξέτασης ή επιτροπή, θεσμική, περιφερειακή, εθνική ή υπερεθνική), αποτελούμενο από ιατρικό προσωπικό και μη ιατρικά μέλη, του οποίου η ευθύνη είναι η διασφάλιση της προστασίας των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ευζωίας των ανθρώπων που

συμμετέχουν σε μια κλινική δοκιμή και να παράσχει δημόσια διαβεβαίωση για την προστασία αυτή, μεταξύ άλλων, επανεξετάζοντας και εγκρίνοντας, παρέχοντας θετική γνωμοδότηση σχετικά με το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής, την καταλληλότητα του ερευνητή, τις εγκαταστάσεις και τις μεθόδους και το υλικό που πρέπει να χρησιμοποιούνται για την απόκτηση και την τεκμηρίωση συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης των ασθενών της κλινικής δοκιμής.

Το νομικό καθεστώς, η σύνθεση, η λειτουργικότητα, οι λειτουργίες και οι ρυθμιστικές απαιτήσεις που σχετίζονται με τις Ανεξάρτητες Επιτροπές Δεοντολογίας ενδέχεται να διαφέρουν μεταξύ των χωρών, αλλά πρέπει να επιτρέπουν στην Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας να ενεργεί σε συμφωνία με την GCP όπως περιγράφεται στην παρούσα κατευθυντήρια γραμμή.

### **1.28. Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης**

Μια διαδικασία με την οποία ένας ασθενής βεβαιώνει οικειοθελώς τη θέλησή του να συμμετάσχει σε μία συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, αφού έχει ενημερωθεί για όλες τις πτυχές της κλινικής δοκιμής που σχετίζονται με την απόφαση του ασθενή να συμμετάσχει. Η συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης τεκμηριώνεται μέσω γραπτής, υπογεγραμμένης και χρονολογημένης δήλωσης συγκατάθεσης.

### **1.29. Επιθεώρηση**

Η πράξη των ρυθμιστικών αρχών για τη διεξαγωγή επίσημης εξέτασης εγγράφων, εγκαταστάσεων, αρχείων και οποιονδήποτε άλλων πόρων που θεωρούνται από τις αρχές να σχετίζονται με την κλινική δοκιμή και μπορεί να βρίσκονται στο ερευνητικό κέντρο, στις εγκαταστάσεις του χορηγού και/ή του Συμβεβλημένου Οργανισμού Έρευνας (CRO) ή σε άλλες εγκαταστάσεις που κρίνονται κατάλληλες από τις ρυθμιστικές αρχές.

### **1.30. Ίδρυμα (ιατρικό)**

Οποιαδήποτε δημόσια ή ιδιωτική οντότητα ή οργανισμός ή ιατρική ή οδοντιατρική εγκατάσταση όπου διεξάγονται κλινικές δοκιμές.

### **1.31. Συμβούλιο Θεσμικού Ελέγχου (IRB)**

Ένα ανεξάρτητο σώμα αποτελούμενο από ιατρικά, επιστημονικά και μη επιστημονικά μέλη, του οποίου η ευθύνη είναι να διασφαλιστεί η προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ευζωίας των ασθενών που συμμετέχουν σε μια κλινική δοκιμή, μεταξύ άλλων, εξετάζοντας, εγκρίνοντας και παρέχοντας συνεχή ανασκόπηση του πρωτοκόλλου της κλινικής δοκιμής και των τροποποιήσεων και των μεθόδων και του υλικού που πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την απόκτηση και την τεκμηρίωση της συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης των ασθενών.



### **1.32. Ενδιάμεση έκθεση κλινικής δοκιμής / μελέτης**

Μια έκθεση των προσωρινών αποτελεσμάτων και της αξιολόγησής τους με βάση τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της πορείας μιας κλινικής δοκιμής.

### **1.33. Υπό έρευνα προϊόν**

Μια φαρμακευτική μορφή ενός δραστικού συστατικού ή εικονικού φαρμάκου που εξετάζεται ή χρησιμοποιείται ως αναφορά σε μία κλινική δοκιμή, συμπεριλαμβανομένου προϊόντος με άδεια κυκλοφορίας όταν χρησιμοποιείται ή συντίθεται (παρασκευασμένο ή συσκευασμένο) κατά τρόπο διαφορετικό από την εγκεκριμένη μορφή ή όταν χρησιμοποιείται για μη εγκεκριμένη ένδειξη ή όταν χρησιμοποιείται για την απόκτηση περαιτέρω πληροφοριών σχετικά με την εγκεκριμένη χρήση.

### **1.34. Ερευνητής**

Πρόσωπο υπεύθυνο για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής σε ένα ερευνητικό κέντρο. Αν μια κλινική δοκιμή διεξάγεται από μία ομάδα ατόμων σε ένα ερευνητικό κέντρο, ο ερευνητής είναι ο υπεύθυνος που ηγείται της ομάδας και μπορεί να ονομάζεται κύριος ερευνητής. Βλέπε επίσης υποερευνητής.

### **1.35. Ερευνητής / Ίδρυμα**

Μια έκφραση που σημαίνει «ο ερευνητής και το ίδρυμα, όπου απαιτείται από τις εφαρμοστέες ρυθμιστικές απαιτήσεις».

### **1.36. Εγχειρίδιο ερευνητή**

Συλλογή των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων σχετικά με το εξεταζόμενο προϊόν που είναι σχετική με τη κλινική δοκιμή του εξεταζόμενου προϊόντος σε ανθρώπινους ασθενείς (βλ. 7. Εγχειρίδιο Ερευνητή).

### **1.37. Νόμιμα αποδεκτός εκπρόσωπος**

Ένα άτομο ή νομικός ή άλλος οργανισμός εξουσιοδοτημένος βάσει του εφαρμοστέου δικαίου να συναινέσει, για λογαριασμό του υποψηφίου ασθενή, στη συμμετοχή του ασθενή στην κλινική δοκιμή.

### **1.38. Επιτήρηση**

Η πράξη επιτήρησης της προόδου μιας κλινικής δοκιμής και της διασφάλισης ότι η διεξαγωγή, τεκμηρίωση και αναφορά αυτής γίνεται σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας (SOPs), την Ορθή Κλινική Πρακτική (GCP) και την ισχύουσα ρυθμιστική

απαίτηση.

#### **1.39. Έκθεση επιτήρησης**

Μια γραπτή έκθεση από τον επιτηρητή προς τον χορηγό μετά από κάθε επίσκεψη στο ερευνητικό κέντρο και / ή κάθε άλλη σχετική με τη κλινική δοκιμή επικοινωνία σύμφωνα με τα SOPs του χορηγού.

#### **1.40. Πολυκεντρική κλινική δοκιμή**

Μια κλινική δοκιμή που διεξάγεται σύμφωνα με ένα μοναδικό πρωτόκολλο, αλλά σε περισσότερα από ένα ερευνητικά κέντρα, και συνεπώς, που διεξάγεται από περισσότερους από έναν ερευνητές.

#### **1.41. Μη κλινική μελέτη**

Βιοϊατρικές μελέτες που δεν πραγματοποιούνται σε ανθρώπους.

#### **1.42. Γνωμοδότηση (σε σχέση με την Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας)**

Η απόφαση και/ή συμβουλή που παρέχονται από την **Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας** (IEC).

#### **1.43. Πρωτότυπο ιατρικό αρχείο**

Βλέπε πηγαία έγγραφα.

#### **1.44. Πρωτόκολλο**

Ένα έγγραφο που περιγράφει τον στόχο, τον σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, τις στατιστικές θεωρήσεις και την οργάνωση μιας κλινικής δοκιμής. Το πρωτόκολλο συνήθως δίνει επίσης το υπόβαθρο και το σκεπτικό της κλινικής δοκιμής, αλλά αυτά θα μπορούσαν να παρασχεθούν σε άλλα έγγραφα που αναφέρονται στο πρωτόκολλο. Σε όλη την κατευθυντήρια γραμμή ICH GCP ο όρος πρωτόκολλο αναφέρεται στο πρωτόκολλο και τις τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου.

#### **1.45. Τροποποίηση πρωτοκόλλου**

Γραπτή περιγραφή αλλαγών ή μιας επίσημης αποσαφήνισης ενός πρωτοκόλλου.

#### **1.46. Διασφάλιση ποιότητας (QA)**

Όλες εκείνες οι προγραμματισμένες και συστηματικές ενέργειες που έχουν εδραιωθεί για να διασφαλιστεί ότι η κλινική δοκιμή διεξάγεται και τα δεδομένα δημιουργούνται, τεκμηριώνονται (καταγράφονται) και αναφέρονται σύμφωνα με την Ορθή Κλινική Πρακτική (GCP) και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

#### **1.47. Ποιοτικός έλεγχος (QC)**

Οι επιχειρησιακές τεχνικές και οι δραστηριότητες που αναλαμβάνονται στο πλαίσιο του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας ώστε να επαληθεύεται ότι πληρούνται οι απαιτήσεις για την ποιότητα των δραστηριοτήτων που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή.

#### **1.48. Τυχαιοποίηση**

Η διαδικασία κατανομής ασθενών σε ομάδες θεραπείας ή ομάδες ελέγχου χρησιμοποιώντας για τον καθορισμό των κατανομών ένα στοιχείο πιθανότητας προκειμένου να μειωθεί η μεροληψία.

#### **1.49. Ρυθμιστικές αρχές**

Φορείς που έχουν την εξουσία να ρυθμίζουν. Στην κατευθυντήρια γραμμή ICH GCP η έκφραση Ρυθμιστικές Αρχές περιλαμβάνει τις αρχές που εξετάζουν τα υποβληθέντα κλινικά δεδομένα και εκείνα που διεξάγουν επιθεωρήσεις (βλ. 1.29). Τα όργανα αυτά αναφέρονται μερικές φορές ως αρμόδιες αρχές.

#### **1.50. Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (SAE) ή σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου (Σοβαρή ADR)**

Οποιοδήποτε δυσμενές ιατρικό περιστατικό που σε οποιαδήποτε δόση:

- έχει ως αποτέλεσμα το θάνατο,
- είναι απειλητικό για τη ζωή,
- απαιτεί νοσηλεία σε νοσοκομείο ή παράταση της υπάρχουσας νοσηλείας,
- έχει ως αποτέλεσμα την επίμονη ή σημαντική αναπηρία / ανικανότητα, ή
- είναι μια εκ γενετής ανωμαλία / γενετική ανωμαλία

(Βλέπε Κατευθυντήρια Γραμμή ICH για τη Διαχείριση Δεδομένων Κλινικής Ασφάλειας: Ορισμοί και Πρότυπα για Ταχείες Αναφορές).

#### **1.51. Πηγαία δεδομένα**

Όλες οι πληροφορίες σε πρωτότυπα αρχεία και επικυρωμένα αντίγραφα των πρωτότυπων αρχείων των κλινικών ευρημάτων, παρατηρήσεις ή άλλες δραστηριότητες σε μια κλινική δοκιμή που απαιτούνται για την αναδόμηση και την αξιολόγηση της κλινικής δοκιμής. Τα πηγαία δεδομένα περιέχονται στα πηγαία έγγραφα (πρωτότυπα αρχεία ή επικυρωμένα αντίγραφα).

#### **1.52. Πηγαία έγγραφα**

Πρωτότυπα έγγραφα, δεδομένα και αρχεία (π.χ. αρχεία νοσοκομείων, κλινικά διαγράμματα

και διαγράμματα γραφείου, εργαστηριακές σημειώσεις, σημειώσεις, ημερολόγια ασθενών ή λίστες ελέγχου αξιολόγησης, αρχεία διάθεσης από το φαρμακείο, καταγεγραμμένα δεδομένα από αυτοματοποιημένα μέσα, αντίγραφα ή αντίγραφα επικυρωμένα μετά από επαλήθευση ως ακριβή αντίγραφα, μικροδελτία, φωτογραφικά αρνητικά, μικροφίλμ ή μαγνητικά μέσα, ακτινογραφίες, αρχεία ασθενών, και αρχεία που τηρούνται στο φαρμακείο, στα εργαστήρια και σε ιατροτεχνικά τμήματα που εμπλέκονται στην κλινική δοκιμή).

### **1.53. Χορηγός**

Ένα άτομο, εταιρεία, ίδρυμα ή οργάνωση που αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, διαχείριση και/ή τη χρηματοδότηση μίας κλινικής δοκιμής.

### **1.54. Χορηγός-ερευνητής**

Ένα άτομο που και αρχίζει και διεξάγει, μόνος ή μαζί με άλλους, μια κλινική δοκιμή, και υπό του οποίου την άμεση κατεύθυνση το υπό έρευνα προϊόν χορηγείται, διατίθεται, ή χρησιμοποιείται από έναν ασθενή. Ο όρος αυτός δεν περιλαμβάνει οποιοδήποτε πρόσωπο εκτός από φυσικό πρόσωπο (π.χ. δεν περιλαμβάνει μια εταιρεία ή έναν οργανισμό). Οι υποχρεώσεις του χορηγού-ερευνητή περιλαμβάνουν και εκείνες ενός χορηγού και εκείνες ενός ερευνητή.

### **1.55. Πρότυπα Λειτουργικών διαδικασιών (SOP)**

Λεπτομερείς, γραπτές οδηγίες για την επίτευξη ομοιομορφίας στην απόδοση μίας συγκεκριμένης λειτουργίας.

### **1.56. Υποερευνητής**

Κάθε μεμονωμένο μέλος της ομάδας κλινικής δοκιμής που ορίζεται και εποπτεύεται από τον ερευνητή σε ένα ερευνητικό κέντρο για να εκτελέσει κρίσιμες διαδικασίες που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή και/ή λαμβάνουν σημαντικές αποφάσεις που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή (π.χ. συνεργάτες, ειδικευόμενοι, επιστημονικοί συνεργάτες). Βλέπε επίσης Ερευνητής.

### **1.57. Ασθενής / Ασθενής κλινικής δοκιμής**

Ένα άτομο που συμμετέχει σε μια κλινική δοκιμή, είτε ως λήπτης του υπό έρευνα προϊόντος ή ως σημείο συγκριτικής αναφοράς.

### **1.58. Κωδικός αναγνώρισης ασθενούς**

Ένα μοναδικό αναγνωριστικό που αποδίδεται από τον ερευνητή σε κάθε ασθενή της κλινικής δοκιμής για την προστασία της ταυτότητας αυτού και που χρησιμοποιείται αντί του ονόματος του ασθενή, όταν ο ερευνητής αναφέρει ανεπιθύμητες ενέργειες και / ή άλλα δεδομένα

που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή.

#### **1.59. Ερευνητικό κέντρο**

Ο τόπος όπου δραστηριότητες σχετικές με τη κλινική δοκιμή διεξάγονται στην πραγματικότητα.

#### **1.60. Απροσδόκητη ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου**

Μια ανεπιθύμητη ενέργεια, η φύση ή η σοβαρότητα της οποίας δεν είναι σύμφωνη με τις ισχύουσες για το προϊόν πληροφορίες (π.χ. Εγχειρίδιο Ερευνητή για ένα μη εγκεκριμένο υπό έρευνα προϊόν ή Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για ένα εγκεκριμένο προϊόν) - βλέπε την Κατευθυντήρια Γραμμή ICH για Διαχείριση Κλινικής Ασφάλειας Δεδομένων: Ορισμοί και Πρότυπα για Ταχεία Υποβολή Αναφοράς.

#### **1.61. Ευάλωτοι ασθενείς**

Άτομα των οποίων η προθυμία να λάβουν εθελοντικά μέρος σε μια κλινική δοκιμή μπορεί να επηρεαστεί αδικαιολόγητα από την προσδοκία, είτε αυτή δικαιολογείται ή όχι, παροχών που συνδέονται με τη συμμετοχή, ή παροχής αντιποίνων από ανώτερα στελέχη της ιεραρχίας σε περίπτωση άρνησης συμμετοχής. Παραδείγματα είναι μέλη μιας ομάδας με μια ιεραρχική δομή, όπως φοιτητές ιατρικής, φαρμακευτικής, οδοντιατρικής, και νοσηλευτικής, κατώτερο νοσοκομειακό και εργαστηριακό προσωπικό, οι υπάλληλοι της φαρμακευτικής βιομηχανίας, μέλη των ενόπλων δυνάμεων και πρόσωπα υπό κράτηση. Άλλοι ευάλωτοι ασθενείς περιλαμβάνουν ασθενείς με ανίατες ασθένειες, άτομα σε γηροκομεία, άνεργοι ή φτωχά άτομα, ασθενείς σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, άτομα εθνικών μειονοτήτων, άστεγοι, νομάδες, πρόσφυγες, ανήλικοι, και άτομα που αδυνατούν να παράσχουν τη συγκατάθεσή τους.

#### **1.62. Ευζωία (των ασθενών της κλινικής δοκιμής)**

Η σωματική και νοητική ακεραιότητα των ασθενών που συμμετέχουν σε μια κλινική δοκιμή.

### **ΠΡΟΣΘΗΚΗ**

#### **1.63. Επικυρωμένο αντίγραφο**

Αντίγραφο (ανεξάρτητα από το είδος των μέσων που χρησιμοποιούνται) από το πρωτότυπο αρχείο που έχει ελεγχθεί (δηλαδή με χρονολογημένη υπογραφή ή από παραγωγή μέσα από μια επικυρωμένη διαδικασία) ότι έχει τις ίδιες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που περιγράφουν το πλαίσιο, το περιεχόμενο και τη δομή, όπως το πρωτότυπο.

#### **1.64. Σχέδιο επιτήρησης**

Ένα έγγραφο που περιγράφει τη στρατηγική, τις μεθόδους, τις ευθύνες και τις απαιτήσεις για την επιτήρηση της κλινικής δοκιμής.

#### **1.65. Επικύρωση μηχανογραφημένων συστημάτων**

Μια διαδικασία για την εδραίωση και την τεκμηρίωση ότι οι προδιαγεγραμμένες απαιτήσεις ενός μηχανογραφημένου συστήματος μπορούν να εκπληρωθούν με συνέπεια από το σχεδιασμό μέχρι την οριστική παύση λειτουργίας του συστήματος ή τη μετάβαση σε ένα νέο σύστημα. Η προσέγγιση για την επικύρωση θα πρέπει να βασίζεται σε αξιολόγηση κινδύνου που λαμβάνει υπόψη την προβλεπόμενη χρήση του συστήματος και τη δυνατότητα του συστήματος να επηρεάσει την προστασία του ασθενή και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής.

### **2. Οι αρχές της ICH GCP**

**2.1.** Οι κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές δεοντολογίας που έχουν την προέλευσή τους στη Διακήρυξη του Ελσίνκι, και οι οποίες συνάδουν με την GCP και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

**2.2.** Πριν από την έναρξη μίας κλινικής δοκιμής, οι προβλέψιμοι κίνδυνοι και δυσάρεστες επιπτώσεις θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι στο αναμενόμενο όφελος για τον ασθενή της κλινικής δοκιμής και την κοινωνία.. Μια κλινική δοκιμή θα πρέπει να άρχεται και να συνεχίζεται μόνο αν τα αναμενόμενα οφέλη δικαιολογούν τους κινδύνους.

**2.3.** Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευζωία των ασθενών της κλινικής δοκιμής είναι οι πιο σημαντικοί παράγοντες και θα πρέπει να υπερισχύουν των συμφερόντων της επιστήμης και της κοινωνίας.

**2.4.** Οι διαθέσιμες μη κλινικές και κλινικές πληροφορίες για ένα υπό έρευνα προϊόν πρέπει να είναι επαρκείς για την υποστήριξη της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής.

**2.5.** Οι κλινικές δοκιμές θα πρέπει να είναι επιστημονικά έγκυρες, και να περιγράφονται σε σαφές, λεπτομερές πρωτόκολλο.

**2.6.** Η κλινική δοκιμή θα πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με το πρωτόκολλο που έχει λάβει προηγουμένως έγκριση / θετική γνωμοδότηση από το Συμβούλιο Θεσμικού Ελέγχου (IRB) / Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας (IEC)

**2.7.** Η ιατρική περίθαλψη που παρέχεται και οι ιατρικές αποφάσεις που λαμβάνονται για

λογαριασμό των ασθενών θα πρέπει να αποτελούν πάντα ευθύνη ενός ειδικευμένου γιατρού ή, κατά περίπτωση, ειδικευμένου οδοντίατρου.

**2.8.** Κάθε άτομο που εμπλέκεται στη διεξαγωγή μίας κλινικής δοκιμής θα πρέπει να διαθέτει προσόντα εκπαίδευσης, κατάρτιση και εμπειρία για την εκτέλεση του αντίστοιχου καθήκοντός του.

**2.9.** Η ελεύθερα δοθείσα συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης θα πρέπει να λαμβάνεται από κάθε ασθενή πριν από την συμμετοχή στην κλινική δοκιμή.

**2.10.** Όλες οι πληροφορίες της κλινικής δοκιμής θα πρέπει να τεκμηριώνονται, να διαχειρίζονται και να αποθηκεύονται κατά τέτοιο τρόπο που να επιτρέπει την ακριβή αναφορά, ερμηνεία και επαλήθευσή τους.

## **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

Η αρχή αυτή ισχύει για όλα τα αρχεία που αναφέρονται στην παρούσα κατευθυντήρια γραμμή, ανεξάρτητα από τον τύπο των μέσων που χρησιμοποιούνται.

**2.11.** Η εμπιστευτικότητα των αρχείων που θα μπορούσε να αναγνωρίσει τους ασθενείς θα πρέπει να προστατεύεται, να είναι σεβαστοί οι κανόνες προστασίας της ιδιωτικής ζωής και του απορρήτου σύμφωνα με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

**2.12.** Τα υπό έρευνα προϊόντα θα πρέπει να παρασκευάζονται, διαχειρίζονται και αποθηκεύονται σύμφωνα με την εφαρμοστέα Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική (GMP). Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο.

**2.13.** Θα πρέπει να εφαρμόζονται συστήματα με διαδικασίες που διασφαλίζουν την ποιότητα κάθε πτυχής της κλινικής δοκιμής.

## **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

Πτυχές της κλινικής δοκιμής που είναι ουσιώδεις για τη διασφάλιση των ασθενών και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής θα πρέπει να είναι στο επίκεντρο των συστημάτων αυτών.

**3.** Συμβούλιο Θεσμικού Ελέγχου / Ανεξάρτητη Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας (IRB / IEC)

**3.1.** *Αρμοδιότητες*

**3.1.1.** Το IRB / IEC θα πρέπει να διασφαλίζει τα δικαιώματα, την ασφάλεια και την ευζωία

όλων των ασθενών της κλινικής δοκιμής. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στις μελέτες που μπορεί να περιλαμβάνουν ευάλωτα άτομα.

**3.1.2.** Το IRB / IEC θα πρέπει να λάβει τα ακόλουθα έγγραφα: τροποποιήσεις πρωτοκόλλων της κλινικής δοκιμής, γραπτή δήλωση συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και επικαιροποιημένα έντυπα συγκατάθεσης τα οποία ο ερευνητής προτείνει για χρήση στη κλινική δοκιμή, με την επιφύλαξη των διαδικασιών προσέλευσης (π.χ. διαφημίσεις), γραπτές πληροφορίες που θα παρέχονται στους ασθενείς, Εγχειρίδιο Ερευνητή (IB), διαθέσιμες πληροφορίες για την ασφάλεια, πληροφορίες σχετικά με τις πληρωμές και αποζημιώσεις διαθέσιμες σε ασθενείς, το τρέχον βιογραφικό σημείωμα του ερευνητή και άλλα έγγραφα που αποδεικνύουν τα προσόντα του, και οποιαδήποτε άλλα έγγραφα τα οποία το IRB / IEC μπορεί να χρειαστεί να εκπληρώσει τις υποχρεώσεις του.

Το IRB / IEC θα πρέπει να επανεξετάζει μία προτεινόμενη κλινική δοκιμή σε εύλογο χρονικό διάστημα και να τεκμηριώνει γραπτώς τις απόψεις του, προσδιορίζοντας με σαφήνεια τη κλινική δοκιμή, τα επανεξεταζόμενα έγγραφα και τις ημερομηνίες για τα εξής:

- την έγκριση / θετική γνωμοδότηση
- τροποποιήσεις που απαιτούνται πριν από την έγκριση / θετική γνωμοδότηση
- απόρριψη / αρνητική γνώμη και
- παύση / αναστολή οποιασδήποτε προηγούμενης έγκρισης / θετικής γνωμοδότησης

**3.1.3.** Το IRB / IEC θα πρέπει να εξετάζει τα προσόντα του ερευνητή για την προτεινόμενη κλινική δοκιμή, όπως αυτά τεκμηριώνονται από το τρέχον βιογραφικό σημείωμα και/ή κάθε άλλο σχετικό έγγραφο που το IRB / IEC απαιτεί.

**3.1.4.** Το IRB / IEC θα πρέπει να διενεργεί συνεχείς ανασκοπήσεις για κάθε εν εξελίξει κλινική δοκιμή κατά διαστήματα ανάλογα με το βαθμό του κινδύνου για τους ασθενείς, αλλά τουλάχιστον μία φορά το χρόνο.

**3.1.5.** Το IRB / IEC μπορεί να ζητήσει να δοθούν περισσότερες πληροφορίες στους ασθενείς από ό, τι περιγράφεται στην παράγραφο 4.8.10 όταν, κατά την κρίση του IRB / IEC, οι επιπρόσθετες πληροφορίες θα συμβάλλουν ουσιαστικά στην προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ευζωίας των ασθενών.

**3.1.6.** Όταν μια μη-θεραπευτική μελέτη πρέπει να πραγματοποιείται με τη συγκατάθεση του νόμιμου αποδεκτού εκπροσώπου του ασθενή (βλέπε 4.8.12, 8.4.14), το IRB / IEC θα πρέπει να καθορίσει ότι το προτεινόμενο πρωτόκολλο και το όποιο άλλο έγγραφο αντιμετωπίζει επαρκώς



τους προβληματισμούς ηθικής και δεοντολογίας και πλήρη τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις για την εν λόγω μελέτη.

**3.1.7.** Σε περίπτωση που το πρωτόκολλο υποδεικνύει ότι η προηγούμενη συγκατάθεση του ασθενή της κλινικής δοκιμής ή του νομίμως αποδεκτού εκπροσώπου του ασθενή δεν είναι δυνατή (βλέπε 8.4.15), το IRB / IEC θα πρέπει να καθορίσει ότι το προτεινόμενο πρωτόκολλο και το όποιο άλλο έγγραφο το οποίο αντιμετωπίζει επαρκώς τους προβληματισμούς ηθικής και δεοντολογίας και πληροί τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις για την εν λόγω μελέτη (δλδ. σε περίπτωση κατάστασης έκτακτης ανάγκης).

**3.1.8.** Το IRB / IEC θα πρέπει να επανεξετάσει τόσο το ύψος όσο και τον τρόπο πληρωμής στους ασθενείς έτσι ώστε να διαβεβαιώνει ότι κανένα από τα δύο δεν παρουσιάζει προβλήματα καταναγκασμού ή κατάχρησης επιρροής στους ασθενείς. Οι πληρωμές σε έναν ασθενή θα πρέπει να προϋπολογίζονται και να μην εξαρτώνται εξ ολοκλήρου από την ολοκλήρωση της κλινικής δοκιμής από τον ασθενή.

**3.1.9.** Το IRB / IEC θα πρέπει να διασφαλίζει ότι οι πληροφορίες σχετικά με την πληρωμή σε ασθενείς, μεταξύ των οποίων η μέθοδος, τα ποσά και το χρονοδιάγραμμα των πληρωμών στους ασθενείς της κλινικής δοκιμής, εκτίθενται στο γραπτό έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης και σε οποιαδήποτε άλλες γραπτές πληροφορίες που θα παρέχονται στους ασθενείς. Ο τρόπος που η πληρωμή προϋπολογίζεται θα πρέπει να προσδιορίζεται.

### **3.2. Σύνθεση, λειτουργίες και χειρισμοί**

**3.2.1.** Το IRB / IEC πρέπει να αποτελείται από ένα εύλογο αριθμό μελών, που συλλογικά έχουν τα προσόντα και την εμπειρία για να εξετάζουν και να αξιολογούν την επιστήμη, τις ιατρικές πτυχές, και την δεοντολογία της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής. Συνιστάται ότι το IRB / IEC θα πρέπει να περιλαμβάνει:

(α) Τουλάχιστον πέντε μέλη

(β) Τουλάχιστον ένα μέλος του οποίου η κύρια περιοχή ενδιαφέροντος να είναι μη επιστημονική.

(γ) Τουλάχιστον ένα μέλος το οποίο είναι ανεξάρτητο από το ερευνητικό κέντρο.

Μόνο εκείνα τα μέλη του IRB / IEC που είναι ανεξάρτητα από τον ερευνητή και τον χορηγό της κλινικής δοκιμής θα πρέπει να ψηφίζουν και γνωμοδοτούν σχετικά με κάποιο θέμα που σχετίζεται με τη κλινική δοκιμή.

Θα πρέπει να τηρείται μία λίστα με τα μέλη του IRB / IEC και των προσόντων τους.

**3.2.2.** Το IRB / IEC θα πρέπει να εκτελεί τις λειτουργίες του σύμφωνα με τις γραπτές διαδικασίες λειτουργίας, θα πρέπει να τηρεί γραπτά αρχεία των δραστηριοτήτων του και τα πρακτικά των συνεδριάσεων του, και θα πρέπει να συμμορφώνεται με την Ορθή Κλινική Πρακτική και με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

**3.2.3.** Το IRB / IEC πρέπει να λαμβάνει τις αποφάσεις του στις ανακοινωθείσες συναντήσεις κατά τις οποίες όπως ορίζεται με τις γραπτές διαδικασίες λειτουργίας, υπάρχει τουλάχιστον απαρτία.

**3.2.4.** Μόνο τα μέλη που συμμετέχουν στην ανασκόπηση και συζήτηση του IRB / IEC θα πρέπει να ψηφίζουν, παρέχουν την γνώμη και τις συμβουλές τους.

**3.2.5.** Ο ερευνητής μπορεί να παράσχει πληροφορίες σχετικά με οποιαδήποτε πτυχή της κλινικής δοκιμής, αλλά δεν θα πρέπει να συμμετέχει στις εργασίες του IRB / IEC ή στην ψηφοφορία ή γνώμη του IRB / IEC.

**3.2.6.** Το IRB / IEC μπορεί να καλεί για βοήθεια μη μέλη με εμπειρία σε ειδικές περιοχές.

### **3.3. Διαδικασίες**

Το IRB / IEC θα πρέπει να καθιερώνει, τεκμηριώνει γραπτώς, και ακολουθεί τις διαδικασίες του, οι οποίες θα πρέπει να περιλαμβάνουν:

**3.3.1.** Τον καθορισμό της σύνθεσης (ονόματα και προσόντα των μελών) και την Αρχή κάτω από την οποία εδράζεται.

**3.3.2.** Τον προγραμματισμό, την ενημέρωση των μελών, και την διεξαγωγή συναντήσεων.

**3.3.3.** Την διεξαγωγή αρχικής και συνεχιζόμενης ανασκόπησης των μελετών.

**3.3.4.** Τον προσδιορισμό της συχνότητας της συνεχιζόμενης ανασκόπησης, ανάλογα με την περίπτωση.

**3.3.5.** Την παροχή, σύμφωνα με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις, ταχείας επανεξέτασης και έγκρισης / θετικής γνωμοδότησης μικρών αλλαγών στις εν εξελίξει μελέτες που έχουν την έγκριση και θετική γνωμοδότηση του IRB / IEC.

**3.3.6.** Την διευκρίνιση ότι κανένα άτομο δεν θα πρέπει να ενταχθεί σε κλινική δοκιμή προτού το IRB / IEC εκδώσει γραπτή έγκριση και θετική γνωμοδότηση της κλινικής δοκιμής.

**3.3.7.** Την διευκρίνιση ότι αποκλίσεις, ή αλλαγές του πρωτοκόλλου δεν θα υλοποιούνται χωρίς την προηγούμενη γραπτή έγκριση και θετική γνωμοδότηση του IRB / IEC για κατάλληλη τροποποίηση εκτός εάν αυτό απαιτείται για την εξάλειψη των άμεσων κινδύνων για τους ασθενείς ή

όταν η μεταβολή περιλαμβάνει μόνο υλικοτεχνικές και διοικητικές πτυχές της κλινικής δοκιμής (π.χ. αλλαγή του επιτηρητή, αριθμοί τηλεφώνου) (βλέπε 4.5.2).

**3.3.8.** Την διευκρίνιση ότι ο ερευνητής θα πρέπει να αναφέρει αμέσως στο IRB / IEC:

(α) Αποκλίσεις ή αλλαγές στο πρωτόκολλο για την εξάλειψη των άμεσων κινδύνων για τους ασθενείς της κλινικής δοκιμής (βλέπε 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4)

(β) Αλλαγές οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο για τους ασθενείς και επηρεάζουν σημαντικά τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής (βλέπε 4.10.2)

(γ) Όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που είναι τόσο σοβαρές όσο και απροσδόκητες

(δ) Νέες πληροφορίες που μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την ασφάλεια των ασθενών ή τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής

**3.3.9.** Την διασφάλιση ότι το IRB / IEC θα ενημερώνει αμέσως εγγράφως τον ερευνητή και το ίδρυμα σχετικά με:

(α) Τις αποφάσεις και γνωμοδοτήσεις του που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή

(β) Τους λόγους για τις αποφάσεις και γνωμοδοτήσεις του

(γ) Τις διαδικασίες προσφυγής κατά των αποφάσεων και γνωμοδοτήσεων του

### **3.4.** *Αρχεία*

Το IRB / IEC θα πρέπει να διατηρεί όλα τα σχετικά αρχεία (π.χ., γραπτές διαδικασίες, καταλόγους μελών, λίστες των επαγγελματιών και συνεργασιών των μελών του, έγγραφα που υποβλήθηκαν, τα πρακτικά των συνεδριάσεων, και αλληλογραφία) για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 ετών μετά την ολοκλήρωση της κλινικής δοκιμής και να τα διαθέτει κατόπιν αιτήματος από τις ρυθμιστικές αρχές.

Μπορεί να ζητηθεί στο IRB / IEC από τους ερευνητές, χορηγούς ή τις ρυθμιστικές αρχές να παρέχει τις γραπτές διαδικασίες και τους καταλόγους των μελών του.

## **4.** ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ

### **4.1.** *Προσόντα και συμφωνίες ερευνητή*

**4.1.1.** Ο ερευνητής θα πρέπει να έχει προσόντα εκπαίδευσης, κατάρτισης και εμπειρίας για να αναλάβει την ευθύνη για την ομαλή διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, θα πρέπει να πληροί όλα τα προσόντα που καθορίζονται από την ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις, και θα πρέπει να

προσκομίσει αποδεικτικά στοιχεία των προσόντων αυτών μέσω ενημερωμένου βιογραφικού σημειώματος και άλλων σχετικών εγγράφων που ζητηθούν από τον χορηγό, το IRB / IEC, και τις ρυθμιστικές αρχές.

**4.1.2.** Ο ερευνητής θα πρέπει να είναι πλήρως εξοικειωμένος με την κατάλληλη χρήση του υπό έρευνα προϊόντος, όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο, στο τρέχον Εγχειρίδιο του Ερευνητή, στις πληροφορίες του προϊόντος και σε άλλες πηγές πληροφοριών που παρέχονται από το χορηγό.

**4.1.3.** Ο ερευνητής θα πρέπει να γνωρίζει και να συμμορφώνεται με την ορθή κλινική πρακτική και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

**4.1.4.** Ο ερευνητής και το ίδρυμα θα πρέπει να επιτρέπουν την παρακολούθηση και τον έλεγχο από τον χορηγό, και την επιθεώρηση από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές.

**4.1.5.** Ο ερευνητής θα πρέπει να διατηρεί μια λίστα προσώπων με κατάλληλα προσόντα στα οποία ο ερευνητής έχει αναθέσει σημαντικά καθήκοντα που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή.

## **4.2. *Επαρκείς πόροι***

**4.2.1.** Ο ερευνητής θα πρέπει να είναι σε θέση να αποδείξει (π.χ. με βάση αναδρομικά δεδομένα) την πιθανότητα για την προσέλκυση του απαιτούμενου αριθμού κατάλληλων ασθενών εντός της συμφωνηθείσας περιόδου προσέλκυσης.

**4.2.2.** Ο ερευνητής πρέπει να έχει επαρκή χρόνο για την ορθή διεξαγωγή και ολοκλήρωση της κλινικής δοκιμής εντός της συμφωνημένης περιόδου της κλινικής δοκιμής.

**4.2.3.** Ο ερευνητής θα πρέπει να έχει στη διάθεσή του επαρκή αριθμό ειδικευμένου προσωπικού και κατάλληλες εγκαταστάσεις για την προβλεπόμενη διάρκεια της κλινικής δοκιμής για την ορθή και με ασφάλεια διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής.

**4.2.4.** Ο ερευνητής θα πρέπει να διασφαλίσει ότι όλα τα πρόσωπα που βοηθούν με τη κλινική δοκιμή είναι επαρκώς ενημερωμένα σχετικά με το πρωτόκολλο, το υπό έρευνα προϊόν, και τα καθήκοντα και τις λειτουργίες τους που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή.

## **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

**4.2.5.** Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για την εποπτεία κάθε ατόμου ή ομάδας στο οποίο ο ερευνητής αναθέτει καθήκοντα και λειτουργίες που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή και που πραγματοποιούνται στο χώρο της κλινικής δοκιμής.

**4.2.6.** Αν ο ερευνητής διατηρεί τις υπηρεσίες οποιουδήποτε ατόμου ή ομάδας για να εκτελεί καθήκοντα και λειτουργίες που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή, θα πρέπει να διασφαλίσει

ότι αυτό το άτομο ή η ομάδα έχει τα προσόντα για την άσκηση των καθηκόντων και υποχρεώσεων που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή και θα πρέπει να εφαρμόζει διαδικασίες για τη διασφάλιση της ακεραιότητας των καθηκόντων και των λειτουργιών που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή και οποιονδήποτε δεδομένων δημιουργούνται.

#### **4.3. *Ιατρική φροντίδα των ασθενών της κλινικής δοκιμής***

**4.3.1.** Ο εξειδικευμένος ιατρός (ή οδοντίατρος όταν ενδείκνυται), ο οποίος είναι ερευνητής ή υποερευνητής για τη κλινική δοκιμή, θα πρέπει να είναι υπεύθυνος για όλες τις ιατρικές (ή οδοντιατρικές) αποφάσεις που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή.

**4.3.2.** Κατά τη διάρκεια και μετά τη συμμετοχή ενός ασθενή σε κλινική δοκιμή, ο ερευνητής και το ίδρυμα θα πρέπει να διασφαλίσει ότι η κατάλληλη ιατρική περίθαλψη παρέχεται στον ασθενή σε περίπτωση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων κλινικά σημαντικών εργαστηριακών τιμών, που σχετίζονται με τη κλινική δοκιμή. Ο ερευνητής θα πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή όταν χρειάζεται ιατρική φροντίδα για συνοδά νοσήματα τα οποία ο ερευνητής αντιλαμβάνεται.

**4.3.3.** Συνιστάται ο ερευνητής να ενημερώνει τον οικογενειακό γιατρό του ασθενή για τη συμμετοχή του ασθενή στη κλινική δοκιμή εάν ο ασθενής έχει ένα οικογενειακό γιατρό και εφόσον ο ασθενής συμφωνεί με το να ενημερωθεί ο οικογενειακός γιατρός.

**4.3.4.** Αν και ο ασθενής δεν είναι υποχρεωμένος να λογοδοτεί για την πρόωρη αποχώρησή του από μια κλινική δοκιμή, ο ερευνητής θα πρέπει να κάνει μια εύλογη προσπάθεια για να εξακριβώσει την αιτία, με πλήρη σεβασμό προς τα δικαιώματα του ασθενή.

#### **4.4. *Επικοινωνία με IRB / IEC***

**4.4.1.** Πριν από την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής, ο ερευνητής και το ίδρυμα θα πρέπει να έχουν γραπτή και χρονολογημένη έγκριση και θετική γνωμοδότηση από το IRB / IEC για το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής, να έχει γραπτό έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης, επικαιροποιημένα έντυπα συγκατάθεσης, διαδικασίες προσέλκυσης ασθενών (π.χ. διαφημίσεις), καθώς και κάθε άλλη γραπτή πληροφορία που θα παρέχεται στους ασθενείς.

**4.4.2.** Στο πλαίσιο της γραπτής αίτησης του ερευνητή και ιδρύματος στο IRB / IEC, ο ερευνητής και το ίδρυμα θα πρέπει να παρέχει στο IRB / IEC ένα τρέχον αντίγραφο του Εγχειριδίου του Ερευνητή. Αν το Εγχειρίδιο του Ερευνητή επικαιροποιηθεί κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής, ο ερευνητής θα πρέπει να παρέχει ένα αντίγραφο του επικαιροποιημένου Εγχειριδίου του Ερευνητή για στο IRB / IEC.

**4.4.3.** Κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής ο ερευνητής θα πρέπει να παρέχει στο IRB / IEC όλα τα έγγραφα που υπόκεινται σε εξέταση.

**4.5.** *Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο*

**4.5.1.** Ο ερευνητής και το ίδρυμα θα πρέπει να διεξάγει τη κλινική δοκιμή σύμφωνα με το πρωτόκολλο που συμφωνήθηκε με το χορηγό και, εφόσον απαιτείται, από τις ρυθμιστικές αρχές και το οποίο έλαβε έγκρισή και θετική γνωμοδότηση από το IRB / IEC. Ο ερευνητής, το ίδρυμα και ο χορηγός θα πρέπει να υπογράψουν το πρωτόκολλο, ή μια εναλλακτική σύμβαση, προκειμένου να επιβεβαιώσουν τη συμφωνία.

**4.5.2.** Ο ερευνητής δεν θα πρέπει να εφαρμόσει καμία απόκλιση από το πρωτόκολλο, ή αλλαγές του πρωτοκόλλου χωρίς τη συμφωνία του χορηγού και την προηγούμενη εξέταση και τεκμηριωμένη έγκριση και θετική γνωμοδότηση του IRB / IEC μιας τροπολογίας, εκτός εάν είναι απαραίτητο για την εξάλειψη άμεσου κινδύνου στους ασθενείς, ή όταν η αλλαγή περιλαμβάνει μόνο υλικοτεχνική ή διοικητικές πτυχές της κλινικής δοκιμής (π.χ. αλλαγή επιτηρητή, αλλαγή τηλεφωνικών αριθμών).

**4.5.3.** Ο ερευνητής ή το άτομο που ορίζεται από τον ερευνητή, θα πρέπει να τεκμηριώνει και να εξηγεί οποιαδήποτε απόκλιση από το εγκεκριμένο πρωτόκολλο.

**4.5.4.** Ο ερευνητής μπορεί να εφαρμόσει μια απόκλιση ή μια αλλαγή του πρωτοκόλλου προκειμένου να αποτραπεί ένας άμεσος κίνδυνος στους ασθενείς χωρίς την προηγούμενη έγκριση και θετική γνωμοδότηση του IRB / IEC. Το συντομότερο δυνατό, η απόκλιση ή αλλαγή που εφαρμόστηκε, οι λόγοι γι 'αυτό, και, κατά περίπτωση, η προτεινόμενη τροποποίηση του πρωτοκόλλου θα πρέπει να υποβάλλονται:

(α) στο IRB / IEC για έλεγχο και έγκριση, θετική γνωμοδότηση,

(β) στο χορηγό για συμφωνία και, εάν απαιτείται,

(γ) στις ρυθμιστικές αρχές.

**4.6.** *Υπό έρευνα προϊόν*

**4.6.1.** Η ευθύνη για την λογοδοσία ως προς το υπό έρευνα προϊόν βαρύνει τον ερευνητή.

**4.6.2.** Όπου επιτρέπεται και απαιτείται, ο ερευνητής μπορεί και πρέπει να αναθέσει μέρος ή το σύνολο των καθηκόντων του ερευνητή του ιδρύματος για το υπό έρευνα προϊόν στο ερευνητικό κέντρο σε ένα κατάλληλο φαρμακοποιό ή άλλο κατάλληλο άτομο που βρίσκεται υπό την επίβλεψη του ερευνητή του ιδρύματος.

**4.6.3.** Ο ερευνητής του ιδρύματος καθώς και ο φαρμακοποιός ή όποιο άλλο κατάλληλο άτομο, το οποίο ορίζεται από τον ερευνητή και το ίδρυμα, θα πρέπει να τηρούν αρχεία για την παράδοση του προϊόντος στο ερευνητικό κέντρο, την απογραφή στο ερευνητικό κέντρο, τη χρήση από κάθε ασθενή, και την επιστροφή στον χορηγό ή την εναλλακτική διάθεση του αχρησιμοποίητου προϊόντος. Τα αρχεία αυτά πρέπει να περιλαμβάνουν ημερομηνίες, ποσότητες, παρτίδες / σειριακούς αριθμούς, ημερομηνίες λήξης (αν υφίστανται), καθώς και τους μοναδικούς κωδικούς αριθμούς του υπό έρευνα προϊόντος και των ασθενών της κλινικής δοκιμής. Οι ερευνητές θα πρέπει να τηρούν αρχεία που τεκμηριώνουν επαρκώς ότι οι δόσεις που καθορίζονται από το πρωτόκολλο δόθηκαν στους ασθενείς και να συμβιβάζουν το υπό έρευνα προϊόν που έλαβαν από τον χορηγό.

**4.6.4.** Το υπό έρευνα προϊόν πρέπει να αποθηκεύεται όπως προσδιορίζεται από τον χορηγό (βλέπε 5.13.2 και 5.14.3) και σύμφωνα με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

**4.6.5.** Ο ερευνητής θα πρέπει να διασφαλίσει ότι το υπό έρευνα προϊόν χρησιμοποιείται μόνο σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο.

**4.6.6.** Ο ερευνητής, ή το άτομο που ορίζεται από τον ερευνητή, θα πρέπει να εξηγήσει τη σωστή χρήση του υπό έρευνα προϊόντος σε κάθε ασθενή και θα πρέπει να ελέγχει, σε διαστήματα κατάλληλα για τη κλινική δοκιμή, ότι κάθε ασθενής ακολουθεί τις οδηγίες σωστά.

#### **4.7.** Διαδικασίες τυχαιοποίησης και αποτυφλοποίησης

Ο ερευνητής πρέπει να ακολουθεί τις διαδικασίες τυχαιοποίησης της κλινικής δοκιμής, αν υπάρχουν, και να εξασφαλίζει ότι ο κωδικός έχει σπάσει μόνο σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Εάν η κλινική δοκιμή είναι τυφλή, ο ερευνητής θα πρέπει αμέσως να τεκμηριώσει και να εξηγήσει στον χορηγό οποιαδήποτε πρόωρη αποτυφλοποίηση (π.χ. τυχαία αποτυφλοποίηση, αποτυφλοποίηση οφειλόμενη σε σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια) του υπό έρευνα προϊόντος.

#### **4.8.** Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης των ασθενών της κλινικής δοκιμής

**4.8.1.** Για την απόκτηση και την τεκμηρίωση της συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, ο ερευνητής θα πρέπει να συμμορφώνεται με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις και να τηρεί την Ορθή Κλινική Πρακτική (GCP) και τις αρχές δεοντολογίας που έχουν την προέλευσή τους στη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Πριν από την έναρξη της κλινικής δοκιμής, ο ερευνητής θα πρέπει να έχει την γραπτή έγκριση, θετική γνωμοδότηση του IRB / IEC του γραπτού εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και κάθε άλλης γραπτής πληροφορίας που πρέπει παρέχεται στους ασθενείς.

**4.8.2.** Το γραπτό έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και όποιες άλλες γραπτές

πληροφορίες που θα παρέχονται στους ασθενείς θα πρέπει να αναθεωρούνται, όποτε σημαντικές νέες πληροφορίες καταστούν διαθέσιμες που μπορεί να είναι σχετικές με τη συγκατάθεση του ασθενή. Κάθε γραπτό έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και γραπτή πληροφορία θα πρέπει να λάβουν την έγκριση, θετική γνωμοδότηση του IRB / IEC εκ των προτέρων της χρήσης. Ο ασθενής ή ο νόμιμος εκπρόσωπος του ασθενή θα πρέπει να ενημερώνονται εγκαίρως εάν καταστούν διαθέσιμες νέες πληροφορίες που μπορεί να είναι σχετικές με την προθυμία του ασθενή να συνεχίσει με τη συμμετοχή στη κλινική δοκιμή. Η επικοινωνία αυτής της πληροφορίας θα πρέπει να τεκμηριώνεται.

**4.8.3.** Ούτε ο ερευνητής, ούτε το προσωπικό της κλινικής δοκιμής, θα πρέπει να εξαναγκάσουν ή να επηρεάσουν με αθέμιτο τρόπο έναν ασθενή προκειμένου να συμμετάσχει ή να συνεχίσει να συμμετέχει σε μία κλινική δοκιμή.

**4.8.4.** Καμία από τις προφορικές και γραπτές πληροφορίες σχετικά με τη κλινική δοκιμή, συμπεριλαμβανομένης του γραπτού εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, θα πρέπει να περιέχει οποιαδήποτε λεκτικό που προκαλεί στον ασθενή ή στον αποδεκτό νόμιμο εκπρόσωπο του ασθενή να παραιτηθεί ή να φαίνεται ότι παραιτείται από τα νόμιμα δικαιώματα, ή που απαλλάσσει ή φαίνεται να απαλλάσσει τον ερευνητή, το ίδρυμα, τον χορηγό ή τους εκπροσώπους τους από την ευθύνη για αμέλεια.

**4.8.5.** Ο ερευνητής, ή ένα πρόσωπο που ορίζεται από τον ερευνητή, θα πρέπει να ενημερώνουν πλήρως τον ασθενή ή, αν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να παράσχει συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης, τον αποδεκτό νόμιμο εκπρόσωπο του ασθενή, για όλες σχετικές πτυχές της κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένης των γραπτών πληροφοριών και της έγκρισης, θετικής γνωμοδότηση από το IRB / IEC.

**4.8.6.** Η γλώσσα που χρησιμοποιείται στις προφορικές και γραπτές πληροφορίες σχετικά με τη κλινική δοκιμή, συμπεριλαμβανομένου του γραπτού εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, θα πρέπει να είναι τόσο μη-τεχνική όσο και πρακτική και θα πρέπει να είναι κατανοητή από τον ασθενή ή τον αποδεκτό νόμιμο εκπρόσωπο του ασθενή και τον αμερόληπτο μάρτυρα, ανάλογα με την περίπτωση.

**4.8.7.** Πριν μπορέσει να ληφθεί συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης, ο ερευνητής, ή ένα πρόσωπο που ορίζεται από τον ερευνητή, θα πρέπει να παρέχει στον ασθενή ή στον αποδεκτό νόμιμο εκπρόσωπο του ασθενή άπλετο χρόνο και την ευκαιρία να ρωτήσει σχετικά με τις λεπτομέρειες της κλινικής δοκιμής και να αποφασίσει εάν θα συμμετάσχει ή όχι στη κλινική δοκιμή. Όλες οι ερωτήσεις σχετικά με τη κλινική δοκιμή πρέπει να απαντηθούν ικανοποιητικά για



τον ασθενή ή τον αποδεκτό νόμιμο εκπρόσωπο του ασθενή.

**4.8.8.** Πριν από την συμμετοχή ενός ασθενή σε κλινική δοκιμή, η γραπτή δήλωση συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης θα πρέπει να είναι υπογεγραμμένη και χρονολογημένη από τον ασθενή ή τον αποδεκτό νόμιμο εκπρόσωπο του ασθενή, καθώς και από το πρόσωπο που διεξήγαγε τη συζήτηση συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.

**4.8.9.** Αν ένας ασθενής δεν είναι σε θέση να διαβάσει ή αν ο νόμιμα αποδεκτός εκπρόσωπος δεν είναι σε θέση να διαβάσει, ένα αμερόληπτος μάρτυρας πρέπει να είναι παρόν κατά τη διάρκεια όλης της συζήτησης για συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης. Αφού το γραπτό έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και οποιαδήποτε άλλη πληροφορία που παρέχεται στους ασθενείς διαβαστεί και εξηγηθεί στον ασθενή ή στον αποδεκτό νόμιμο εκπρόσωπο του ασθενή και αφού ο ασθενής ή ο νόμιμα αποδεκτός εκπρόσωπος του ασθενή έχει συναινέσει προφορικά στη συμμετοχή του ασθενή στη κλινική δοκιμή και, αν είναι σε θέση να το πράξει, έχει υπογράψει και προσωπικά χρονολογήσει το έντυπο συγκατάθεσης, ο μάρτυρας θα πρέπει να υπογράψει και να χρονολογήσει προσωπικά το έντυπο συγκατάθεσης. Με την υπογραφή του εντύπου συγκατάθεσης, ο μάρτυρας δηλώνει ότι οι πληροφορίες στο έντυπο συγκατάθεσης και οποιεσδήποτε άλλες γραπτές πληροφορίες εξηγήθηκαν με ακρίβεια και προφανώς έγιναν κατανοητές από τον ασθενή ή τον αποδεκτό νόμιμο εκπρόσωπο του ασθενή και ότι η συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης δόθηκε ελεύθερα από τον ασθενή ή τον αποδεκτό νόμιμο εκπρόσωπο του ασθενή.

**4.8.10.** Τόσο η συζήτηση συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης όσο και η γραπτή δήλωση συγκατάθεσης και οποιαδήποτε άλλη γραπτή πληροφορία που πρόκειται να δοθεί στους ασθενείς θα πρέπει να περιλαμβάνουν εξηγήσεις για τα ακόλουθα:

- (α) Ότι η κλινική δοκιμή αφορά έρευνα
- (β) Τον σκοπό της κλινικής δοκιμής
- (γ) Την θεραπεία της κλινικής δοκιμής και την πιθανότητα για τυχαία ανάθεση σε κάθε θεραπεία
- (δ) Τις διαδικασίες της κλινικής δοκιμής που πρέπει να ακολουθούνται, συμπεριλαμβανομένων όλων των επεμβατικών διαδικασιών
- (ε) Τις ευθύνες του ασθενή
- (στ) Τις πτυχές της κλινικής δοκιμής που είναι πειραματικές
- (ζ) Τους εύλογα προβλέψιμους κινδύνους ή ενοχλήσεις στον ασθενή και, όταν απαιτείται, σε ένα έμβρυο, ή βρέφος που θηλάζει

(η) Τα εύλογα αναμενόμενα οφέλη. Όταν δεν υπάρχει κλινικό όφελος για τον ασθενή, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται.

(θ) Τις εναλλακτικές διαδικασίες ή πορείες της θεραπείας που μπορεί να είναι διαθέσιμες για τον ασθενή, και τα σημαντικά δυνητικά οφέλη και τους κινδύνους τους.

(ι) Την αποζημίωση και την διαθέσιμη στον ασθενή θεραπεία σε περίπτωση τραυματισμού σχετικού με τη κλινική δοκιμή.

(Ια) Την αναμενόμενη προϋπολογισμένη πληρωμή, αν υπάρχει, στον ασθενή για τη συμμετοχή στη κλινική δοκιμή.

(Ιβ) Τις προβλεπόμενες δαπάνες, αν υπάρχουν, στον ασθενή για τη συμμετοχή στη κλινική δοκιμή.

(Ιγ) Ότι η συμμετοχή του ασθενή στη κλινική δοκιμή είναι εθελοντική και ότι ασθενής μπορεί να αρνηθεί να συμμετάσχει ή να αποχωρήσει από τη κλινική δοκιμή, ανά πάσα στιγμή, χωρίς ποινή ή απώλεια των ωφελειών τις οποίες ο ασθενής διαφορετικά δικαιούται.

(Ιδ) Ότι ο επιτηρητής, ο ελεγκτής, το IRB / IEC, και οι ρυθμιστικές αρχές θα έχουν απευθείας πρόσβαση στα πρωτότυπα ιατρικά αρχεία του ασθενή για την επαλήθευση διαδικασιών και των δεδομένων των κλινικών μελετών, χωρίς να παραβιάζεται το απόρρητο του ασθενή, στο βαθμό που επιτρέπεται από τους ισχύοντες νόμους και κανονισμούς και ότι, υπογράφοντας το γραπτό έντυπο συγκατάθεσης, ασθενής ή ο νόμιμα αποδεκτός εκπρόσωπος του ασθενή επιτρέπουν τέτοια πρόσβαση.

(Ιε) Ότι τα αρχεία που ταυτοποιούν τον ασθενή θα παραμείνουν απόρρητα και δεν θα δημοσιοποιούνται, στο βαθμό που επιτρέπεται από τους ισχύοντες νόμους και κανονισμούς. Εάν τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής δημοσιευθούν, η ταυτότητα του ασθενή θα παραμείνει απόρρητη.

(Ιστ) Ότι ο ασθενής ή ο νόμιμα αποδεκτός εκπρόσωπος του ασθενή θα ενημερώνονται εγκαίρως εάν καταστούν διαθέσιμες πληροφορίες που μπορεί να είναι σχετικές με την πρόθεση του ασθενή να συνεχίσει με τη συμμετοχή στη κλινική δοκιμή.

(Ιζ) Τα πρόσωπα με τα οποία θα επικοινωνήσουν για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη κλινική δοκιμή και τα δικαιώματα των ασθενών της κλινικής δοκιμής, και με ποιους να έρθουν σε επαφή σε περίπτωση βλάβης που σχετίζεται με τη κλινική δοκιμή.

(Ιη) Τις προβλέψιμες συνθήκες και τους λόγους βάσει των οποίων η συμμετοχή του ασθενή στη κλινική δοκιμή μπορεί να τερματιστεί.

(Ιθ) Την αναμενόμενη διάρκεια της συμμετοχής του ασθενή στη κλινική δοκιμή.

(Ιι) Τον κατά προσέγγιση αριθμό των ασθενών που συμπεριλαμβάνονται στη κλινική δοκιμή.

**4.8.11.** Πριν από τη συμμετοχή στη κλινική δοκιμή ο ασθενής ή ο νόμιμα αποδεκτός εκπρόσωπος του ασθενή θα πρέπει να λάβει αντίγραφο του υπογεγραμμένου και χρονολογημένου εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και οποιαδήποτε άλλη γραπτή πληροφορία που παρέχεται στους ασθενείς. Κατά τη διάρκεια της συμμετοχής ενός ασθενή στη κλινική δοκιμή, ο ασθενής ή ο νόμιμα αποδεκτός εκπρόσωπος του ασθενή θα πρέπει να λάβει αντίγραφο των υπογεγραμμένων και χρονολογημένων ενημερώσεων του εντύπου συγκατάθεσης και αντίγραφο οποιωνδήποτε τροποποιήσεων των γραπτών πληροφοριών που παρέχονται στους ασθενείς.

**4.8.12.** Όταν μια κλινική δοκιμή (θεραπευτική ή μη θεραπευτική) περιλαμβάνει ασθενείς που μπορούν να συμπεριληφθούν στη δοκιμή μόνο με τη συγκατάθεση του νόμιμα αποδεκτού εκπροσώπου του ασθενή (π.χ. ανήλικοι, ή ασθενείς με σοβαρή άνοια), ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τη κλινική δοκιμή στο βαθμό που είναι συμβατός με την κατανόηση του ασθενή και, αν μπορεί, ο ασθενής θα πρέπει να υπογράψει και να χρονολογήσει προσωπικά τη γραπτή δήλωση συγκατάθεσης.

**4.8.13.** Με εξαίρεση τα όσα περιγράφονται στο 4.8.14, μια μη-θεραπευτική μελέτη (δλδ. μια μελέτη στην οποία δεν αναμένεται άμεσο κλινικό όφελος για τον ασθενή), θα πρέπει να διεξάγεται σε ασθενείς που προσωπικά συναινούν και οι οποίοι υπογράφουν και χρονολογούν τη γραπτή δήλωση συγκατάθεσης.

**4.8.14.** Μη θεραπευτικές μελέτες μπορούν να διεξαχθούν σε ασθενείς με τη συγκατάθεση του νόμιμα αποδεκτού εκπροσώπου, εφόσον πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

(α) Οι στόχοι της μελέτης δεν μπορούν να επιτευχθούν μέσω μιας μελέτης σε ασθενείς που μπορούν να δώσουν συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης προσωπικά.

(β) Οι προβλεπόμενοι κίνδυνο για τους ασθενείς είναι χαμηλοί.

(γ) Η αρνητική επίδραση στην ευζωία του ασθενή ελαχιστοποιείται και είναι χαμηλή.

(δ) Η μελέτη δεν απαγορεύεται από το νόμο.

(ε) Η έγκριση, θετική γνωμοδότηση του IRB / IEC ζητείται ρητά για την ένταξη των εν λόγω ασθενών, και η έγγραφη έγκριση, θετική γνωμοδότηση καλύπτει αυτή την άποψη.

Αυτές οι μελέτες, εκτός αν μία εξαίρεση δικαιολογείται, θα πρέπει να διεξάγονται σε

ασθενείς που έχουν ένα νόσημα ή κατάσταση για την οποία το υπό έρευνα προϊόν προορίζεται. Οι ασθενείς αυτών των μελετών θα πρέπει να είναι υπό ιδιαίτερα στενή παρακολούθηση και θα πρέπει να αποσύρονται, εφόσον εμφανίζονται αδικαιολόγητα δυστυχείς.

**4.8.15.** Σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, όταν η προηγούμενη συγκατάθεση του ασθενή δεν είναι δυνατή η συγκατάθεση του νόμιμα αποδεκτού εκπροσώπου του ασθενή, αν υπάρχει, θα πρέπει να ζητηθεί. Όταν προηγούμενη συγκατάθεση του ασθενή δεν είναι δυνατή, και ο νόμιμα αποδεκτός εκπρόσωπος του ασθενή δεν είναι διαθέσιμος, η συμμετοχή του ασθενή θα απαιτεί μέτρα που περιγράφονται στο πρωτόκολλο και αλλού, με την τεκμηριωμένη έγκριση, θετική γνωμοδότηση του IRB / IEC, για την προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ευζωίας του ασθενή και να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις. Ο ασθενής ή ο νόμιμα αποδεκτός εκπρόσωπος του ασθενή θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τη κλινική δοκιμή το συντομότερο δυνατό και να συγκαταθέσει για να συνεχίσει και ανάλογα με την περίπτωση θα πρέπει να ζητείται και άλλη συγκατάθεση (βλέπε 4.8.10).

#### **4.9.** *Αρχεία και αναφορές*

### **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

**4.9.0.** Ο ερευνητής και το ίδρυμα θα πρέπει να διατηρεί επαρκή και ακριβή πηγαία έγγραφα και αρχεία της κλινικής δοκιμής που περιλαμβάνουν όλες τις σχετικές παρατηρήσεις για κάθε έναν από τους ασθενείς του ερευνητικού κέντρου της κλινικής δοκιμής. Τα πηγαία δεδομένα θα πρέπει να είναι αποδοτέα, ευανάγνωστα, σύγχρονα, πρωτότυπα, ακριβή, και πλήρη. Οι αλλαγές στα δεδομένα προέλευσης θα πρέπει να είναι ανιχνεύσιμες, δεν πρέπει να επισκιάζουν την αρχική καταχώριση, και θα πρέπει να εξηγούνται εάν είναι απαραίτητο (π.χ. μέσω ίχνος ελέγχου).

**4.9.1.** Ο ερευνητής θα πρέπει να διασφαλίσει την ακρίβεια, την πληρότητα, την αναγνωσιμότητα και την επικαιρότητα των στοιχείων που κοινοποιούνται στον χορηγό στα Φύλλα Παρακολούθησης Ασθενών (CRF) και σε όλες τις απαιτούμενες αναφορές.

**4.9.2.** Τα στοιχεία που τεκμηριώνονται στα CRF, που προέρχονται από τα πηγαία έγγραφα, θα πρέπει να είναι σε συμφωνία με τα πηγαία έγγραφα, διαφορετικά οι αποκλίσεις πρέπει να εξηγούνται.

**4.9.3.** Οποιαδήποτε αλλαγή ή διόρθωση στα CRF πρέπει να φέρει ημερομηνία, μονογραφή, και να εξηγείται (αν είναι απαραίτητο) και δεν θα πρέπει να επισκιάζει την αρχική καταχώριση (δλδ. το ίχνος ελέγχου πρέπει να διατηρείται)· αυτό ισχύει τόσο για τις γραπτές και όσο και για τις ηλεκτρονικές αλλαγές ή διορθώσεις (βλέπε 5.18.4 (ν)). Οι χορηγοί θα πρέπει να παρέχουν καθοδήγηση στους ερευνητές και στους εξουσιοδοτημένους αντιπροσώπους των

ερευνητών για την πραγματοποίηση αυτών των διορθώσεων. Οι χορηγοί θα πρέπει να έχουν γραπτές διαδικασίες έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ότι οι αλλαγές ή διορθώσεις στα CRFs που γίνονται από τους εξουσιοδοτημένους αντιπροσώπους του χορηγού τεκμηριώνονται και έχουν εγκριθεί από τον ερευνητή. Ο ερευνητής θα πρέπει να διατηρεί αρχεία των αλλαγών και διορθώσεων.

**4.9.4.** Ο ερευνητής του ιδρύματος θα πρέπει να διατηρεί τα έγγραφα της κλινικής δοκιμής, όπως ορίζεται στα Βασικά Έγγραφα για τη Διεξαγωγή μίας Κλινικής Δοκιμής (βλέπε 8.) και όπως απαιτείται από τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις). Ο ερευνητής ακόμη θα πρέπει να λάβει μέτρα για την πρόληψη τυχαίας ή πρόωρης καταστροφής των εν λόγω εγγράφων.

**4.9.5.** Τα βασικά έγγραφα θα πρέπει να διατηρούνται για τουλάχιστον 2 χρόνια μετά την τελευταία έγκριση μίας αίτησης άδειας κυκλοφορίας σε μια περιοχή της ICH και μέχρι να μην υπάρχουν εκκρεμείς ή προσδοκώμενες αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας σε μια περιοχή της ICH ή τουλάχιστον 2 χρόνια έχουν περάσει από την επίσημη διακοπή της κλινικής ανάπτυξης του υπό έρευνα προϊόντος. Τα έγγραφα αυτά θα πρέπει να διατηρούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ωστόσο, αν απαιτείται από τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις ή από την συμφωνία με τον χορηγό. Είναι ευθύνη του χορηγού να ενημερώσει τον ερευνητή και το ίδρυμα για το πότε αυτά τα έγγραφα δεν χρειάζεται πλέον να διατηρούνται (βλέπε 5.5.12).

**4.9.6.** Οι οικονομικές πτυχές της κλινικής δοκιμής θα πρέπει να τεκμηριώνονται σε συμφωνία μεταξύ του χορηγού και του ερευνητή του ιδρύματος.

**4.9.7.** Κατόπιν αιτήματος του ελεγκτή, του IRB / IEC, ή της ρυθμιστικής αρχής, ο ερευνητής θα πρέπει να καταστήσει διαθέσιμα με άμεση πρόσβαση όλα τα απαιτούμενα αρχεία που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή.

#### **4.10.** *Εκθέσεις προόδου*

**4.10.1.** Ο ερευνητής θα πρέπει να υποβάλλει γραπτές περιλήψεις για την κατάσταση της κλινικής δοκιμής στο IRB / IEC σε ετήσια βάση, ή συχνότερα, εφόσον ζητηθεί από το IRB / IEC.

**4.10.2.** Ο ερευνητής θα πρέπει αμέσως να υποβάλλει γραπτές αναφορές στον χορηγό, στο IRB / IEC (βλέπε 3.3.8) και, ανάλογα με την περίπτωση, στο ίδρυμα για τυχόν αλλαγές που επηρεάζουν σημαντικά τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, και την αύξηση του κινδύνου στους ασθενείς.

#### **4.11.** *Εκθεση ασφάλειας*

**4.11.1.** Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAE) θα πρέπει να αναφέρονται αμέσως

στον χορηγό, εκτός από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που το πρωτόκολλο ή άλλο έγγραφο (π.χ. Εγχειρίδιο ερευνητή) χαρακτηρίζει ότι δεν χρειάζονται άμεση αναφορά. Οι άμεσες αναφορές θα πρέπει να ακολουθούνται αμέσως από λεπτομερείς, γραπτές αναφορές. Οι άμεσες αναφορές και οι αναφορές που ακολουθούν θα πρέπει να καθορίζουν τον ασθενή με τον μοναδικό κωδικό αριθμό που προσδιορίζει τους ασθενείς της κλινικής δοκιμής και όχι με τα ονόματα των ασθενών, προσωπικούς αριθμούς αναγνώρισης, και διευθύνσεις. Ο ερευνητής θα πρέπει επίσης να συμμορφώνεται με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις που σχετίζονται με την υποβολή αναφορών απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου στις ρυθμιστικές αρχές και στο IRB / IEC.

**4.11.2.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι εργαστηριακές ανωμαλίες που χαρακτηρίζονται στο πρωτόκολλο ως κρίσιμες για τις αξιολογήσεις της ασφάλειας θα πρέπει να αναφέρονται στον χορηγό, σύμφωνα με την απαιτήσεις αναφοράς και εντός των προθεσμιών που ορίζονται από τον χορηγό στο πρωτόκολλο.

**4.11.3.** Για αναφερόμενους θανάτους, ο ερευνητής πρέπει να παρέχει στον χορηγό και στο IRB / IEC οποιαδήποτε πρόσθετες απαιτούμενες πληροφορίες (π.χ., εκθέσεις νεκροψίας και τελικές ιατρικές εκθέσεις).

#### **4.12.** *Πρόωρη λήξη ή αναστολή μίας κλινικής δοκιμής*

Εάν η κλινική δοκιμή τερματιστεί πρόωρα ή ανασταλεί για οποιοδήποτε λόγο, ο ερευνητής του ιδρύματος θα πρέπει να ενημερώσει άμεσα τους ασθενείς της κλινικής δοκιμής, θα πρέπει να εξασφαλίσει κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση για τους ασθενείς και, όπου απαιτείται από τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις, θα πρέπει να ενημερώσει τις ρυθμιστικές αρχές. Επιπλέον:

**4.12.1.** Εάν ο ερευνητής τερματίσει ή αναστείλει μια κλινική δοκιμή χωρίς προηγούμενη συμφωνία του χορηγού, ο ερευνητής θα πρέπει να ενημερώνει σχετικά το ίδρυμα κατά περίπτωση, καθώς και ο ερευνητής θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον χορηγό και το IRB / IEC, και θα πρέπει να παρέχει στον χορηγό και το IRB / IEC μια λεπτομερή γραπτή εξήγηση της λήξης ή της αναστολής.

**4.12.2.** Εάν ο χορηγός τερματίσει ή αναστείλει μια κλινική δοκιμή (βλέπε 5.21), ο ερευνητής θα πρέπει αμέσως να ενημερώσει σχετικά το ίδρυμα κατά περίπτωση θα πρέπει αμέσως να ενημερώσει το IRB / IEC και να παράσχει στο IRB / IEC λεπτομερή γραπτή εξήγηση για την λήξη ή την αναστολή.

**4.12.3.** Εάν το IRB / IEC τερματίσει ή αναστείλει την έγκριση, θετική γνωμοδότηση της κλινικής δοκιμής (βλ 3.1.2 και 3.3.9), ο ερευνητής θα πρέπει να ενημερώσει σχετικά το ίδρυμα

ανάλογα με την περίπτωση και θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως το χορηγό και να παράσχει στο χορηγό λεπτομερή γραπτή εξήγηση για τον τερματισμό ή την αναστολή.

#### **4.13. Τελική έκθεση από τον ερευνητή**

Με την ολοκλήρωση της κλινικής δοκιμής, ο ερευνητής, ανάλογα με την περίπτωση, θα πρέπει να ενημερώσει το ίδρυμα· και θα πρέπει να παράσχει στο IRB / IEC μια περίληψη των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής, και στις ρυθμιστικές αρχές τυχόν απαιτούμενες αναφορές.

### **5. Χορηγός**

#### **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

##### **5.0. Διαχείριση ποιότητας**

Ο χορηγός θα πρέπει να εφαρμόζει ένα σύστημα διαχείρισης ποιότητας σε όλα τα στάδια της διαδικασίας της κλινικής δοκιμής.

Οι χορηγοί θα πρέπει να επικεντρώνονται σε δραστηριότητες της κλινικής δοκιμής απαραίτητες για τη διασφάλιση της προστασίας των ασθενών και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής. Η διαχείριση ποιότητας συμπεριλαμβάνει το σχεδιασμό αποτελεσματικών πρωτοκόλλων κλινικής δοκιμής και εργαλείων και διαδικασιών για τη συλλογή και την επεξεργασία δεδομένων, καθώς και τη συλλογή πληροφοριών που είναι απαραίτητες για τη λήψη αποφάσεων.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εξασφάλιση και τον έλεγχο της ποιότητας της κλινικής δοκιμής πρέπει να είναι ανάλογες με τους κινδύνους που είναι εγγενείς με την κλινική δοκιμή και τη σημασία των πληροφοριών που συλλέγονται. Ο χορηγός θα πρέπει να διασφαλίσει ότι όλες οι πτυχές της κλινικής δοκιμής είναι λειτουργικά εφικτές και θα πρέπει να αποφεύγονται η περιττή πολυπλοκότητα, οι περιττές διαδικασίες, και η περιττή συλλογή δεδομένων. Πρωτόκολλα, φύλλα παρακολούθησης ασθενών, και άλλα λειτουργικά έγγραφα θα πρέπει να είναι σαφή, περιεκτικά και συνεπή.

Το σύστημα διαχείρισης της ποιότητας θα πρέπει να χρησιμοποιεί μια προσέγγιση βασισμένη στον κίνδυνο, όπως περιγράφεται παρακάτω.

##### **5.0.1. Κρίσιμη διαδικασία και ταυτοποίηση δεδομένων**

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του πρωτοκόλλου, ο χορηγός θα πρέπει να προσδιορίσει αυτές τις διαδικασίες και τα δεδομένα που είναι κρίσιμης σημασίας για τη διασφάλιση της προστασίας των ασθενών και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής.

### **5.0.2. Αναγνώριση κινδύνου**

Ο χορηγός θα πρέπει να εντοπίσει τους κινδύνους στις κρίσιμες διαδικασίες κλινικής δοκιμής και στα δεδομένα. Οι κίνδυνοι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο σε επίπεδο συστήματος (π.χ., τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας, μηχανογραφημένα συστήματα, προσωπικό) όσο και σε επίπεδο κλινικής δοκιμής (π.χ. σχεδιασμός κλινικής δοκιμής, συλλογή δεδομένων, διαδικασία συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης).

### **5.0.3. Αξιολόγηση κινδύνου**

Ο χορηγός θα πρέπει να αξιολογήσει τις προσδιορισμένους κινδύνους, σε σχέση με υπάρχοντες ελέγχους κινδύνου λαμβάνοντας υπόψη:

(α) Την πιθανότητα εμφάνισης σφαλμάτων.

(β) Τον βαθμό στον οποίο τα εν λόγω σφάλματα θα ήταν ανιχνεύσιμα.

(γ) Την επίπτωση αυτών των σφαλμάτων στην προστασία ανθρώπινων ασθενών και στην αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής.

### **5.0.4. Έλεγχος κινδύνου**

Ο χορηγός θα πρέπει να αποφασίσει ποιους κινδύνους να μειώσει και ποιους κινδύνους να δεχτεί. Η προσέγγιση που θα χρησιμοποιείται για τη μείωση του κινδύνου σε ένα αποδεκτό επίπεδο θα πρέπει να είναι ανάλογη με τη σημασία του κινδύνου. Δραστηριότητες μείωσης κινδύνου μπορούν να ενσωματωθούν στο σχεδιασμό και την εφαρμογή του πρωτοκόλλου, στα σχέδια επιτήρησης, στις συμφωνίες μεταξύ των μερών που καθορίζουν τους ρόλους και ευθύνες, στις συστηματικές διασφαλίσεις για την εξασφάλιση της τήρησης των τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας, καθώς και στην εκπαίδευση σε μεθόδους και διαδικασίες.

Πρέπει να καθοριστούν προκαθορισμένα όρια ανοχής ποιότητας, λαμβάνοντας υπόψη τα ιατρικά και στατιστικά χαρακτηριστικά των μεταβλητών, καθώς και το στατιστικό σχεδιασμό της κλινικής δοκιμής, για τον εντοπισμό συστηματικών ζητημάτων που μπορούν να επηρεάσουν την ασφάλεια των ασθενών ή την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής. Η ανίχνευση αποκλίσεων από τα προκαθορισμένα όρια ανοχής ποιότητας θα πρέπει να προκαλεί μια αξιολόγηση για να καθορίσει εάν απαιτείται η ανάληψη δράσης.

### **5.0.5. Κοινοποίηση κινδύνου**

Ο χορηγός θα πρέπει να τεκμηριώνει τις δραστηριότητες διαχείρισης ποιότητας. Ο χορηγός θα πρέπει να κοινοποιεί τις ενέργειες διαχείρισης της ποιότητας σε όσους εμπλέκονται ή



επηρεάζονται από τέτοιες ενέργειες, προκειμένου να διευκολύνεται η επανεξέταση των κινδύνων και η συνεχής βελτίωση κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης της κλινικής δοκιμής.

#### **5.0.6. Αξιολόγηση κινδύνου**

Ο χορηγός θα πρέπει να επανεξετάζει περιοδικά τα μέτρα ελέγχου κινδύνων για να διαπιστωθεί αν οι υλοποιημένες δραστηριότητες διαχείρισης της ποιότητας παραμείνουν αποτελεσματικές και σχετικές, λαμβάνοντας υπόψη την εξελισσόμενη γνώση και εμπειρία.

#### **5.0.7. Αναφορά κινδύνου**

Ο χορηγός θα πρέπει να περιγράψει την προσέγγιση της διαχείρισης της ποιότητας που εφαρμόστηκε στην κλινική δοκιμή και να συνοψίσει τις σημαντικές αποκλίσεις από τα προκαθορισμένα όρια ανοχής ποιότητας καθώς και τα διορθωτικά μέτρα που ελήφθησαν στην έκθεση της κλινικής δοκιμής (ICH E3, Ενότητα 9.6 Διασφάλιση Ποιότητας Δεδομένων).

#### **5.1. Διασφάλιση ποιότητας και ποιοτικός έλεγχος**

**5.1.1.** Ο χορηγός είναι υπεύθυνος για την εφαρμογή και τη διατήρηση της διασφάλισης της ποιότητας και του ποιοτικού ελέγχου συστημάτων με έγγραφες Τυποποιημένες Διαδικασίες Λειτουργίας προκειμένου να διασφαλίσει ότι οι μελέτες πραγματοποιούνται και τα δεδομένα δημιουργούνται, τεκμηριώνονται (καταγράφονται) και αναφέρονται σύμφωνα με το πρωτόκολλο, την GCP, και τις εφαρμοστέες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

**5.1.2.** Ο χορηγός είναι υπεύθυνος για την εξασφάλιση συμφωνίας από όλα τα εμπλεκόμενα μέρη προκειμένου να διασφαλίσουν άμεση πρόσβαση (βλέπε 1.21) σε όλους τους χώρους που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή, τα δεδομένα, πηγαία έγγραφα και τις αναφορές για τον σκοπό της επιτήρησης και του ελέγχου από τον χορηγό και την επιθεώρηση από τις εγχώριες και ξένες ρυθμιστικές αρχές.

**5.1.3.** Ο ποιοτικός έλεγχος θα πρέπει να εφαρμόζεται σε κάθε στάδιο της διαχείρισης δεδομένων προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι όλα τα δεδομένα είναι αξιόπιστα και έχουν επεξεργαστεί ορθά.

**5.1.4.** Οι συμφωνίες, που γίνονται από τον χορηγό με τον ερευνητή και το ίδρυμα και οποιαδήποτε άλλα μέρη που ασχολούνται με την κλινική δοκιμή, θα πρέπει να είναι γραπτές, ως μέρος του πρωτοκόλλου ή άλλης ξεχωριστής συμφωνίας.

#### **5.2. Συμβεβλημένος Οργανισμός Έρευνας (CRO)**

**5.2.1.** Ο χορηγός μπορεί να μεταβιβάσει μέρος ή το σύνολο των καθηκόντων και

υποχρεώσεων του χορηγού που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή σε ένα CRO, αλλά η τελική ευθύνη για την ποιότητα και την ακεραιότητα των δεδομένων κλινικής δοκιμής πάντα παραμένει στον χορηγό. Το CRO θα πρέπει να εφαρμόζει διασφάλιση ποιότητας και έλεγχο ποιότητας.

**5.2.2.** Κάθε καθήκον και λειτουργία που σχετίζεται με την κλινική δοκιμή και που μεταφέρεται και αναλαμβάνεται από έναν CRO θα πρέπει να καθορίζεται εγγράφως.

## **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

Ο χορηγός θα πρέπει να διασφαλίζει την επίβλεψη των καθηκόντων και των λειτουργιών που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή και που πραγματοποιούνται για λογαριασμό του, συμπεριλαμβανομένων των καθηκόντων και των λειτουργιών που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή και που ανατίθενται σε άλλο μέρος από τον/τους συμβεβλημένο/ους CRO του χορηγού.

**5.2.3.** Οποιαδήποτε καθήκοντα και λειτουργίες που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή και δεν μεταφέρονται συγκεκριμένα ή δεν καλύπτονται από τον CRO διατηρούνται στο χορηγό.

**5.2.4.** Όλες οι αναφορές σε χορηγό στην παρούσα κατευθυντήρια γραμμή ισχύουν επίσης και για τον CRO, στο βαθμό που ο CRO έχει αναλάβει τα καθήκοντα που σχετίζονται με τα καθήκοντα και τις λειτουργίες του χορηγού που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή.

### **5.3. *Ιατρική εμπειρογνωμοσύνη***

Ο χορηγός θα πρέπει να ορίσει κατάλληλα καταρτισμένο ιατρικό προσωπικό που θα είναι άμεσα διαθέσιμο για την παροχή συμβουλών σχετικά με ιατρικά θέματα ή προβλήματα που σχετίζονται κλινική δοκιμή. Εάν είναι απαραίτητο, για το σκοπό αυτό μπορούν να οριστούν εξωτερικοί σύμβουλοι.

### **5.4. *Σχεδιασμός κλινικής δοκιμής***

**5.4.1.** Ο χορηγός θα πρέπει να χρησιμοποιεί έμπειρα άτομα (π.χ. βιοστατιστικούς, κλινικούς φαρμακολόγους και γιατρούς) ανάλογα με την περίπτωση, σε όλα τα στάδια της διαδικασίας της κλινικής δοκιμής, από το σχεδιασμό του πρωτοκόλλου και των CRFs και τον προγραμματισμό των αναλύσεων μέχρι την ανάλυση και την προετοιμασία των ενδιάμεσων και τελικών αναφορών της κλινικής δοκιμής.

**5.4.2.** Για περαιτέρω οδηγίες: Πρωτόκολλο Κλινικής Δοκιμής και Τροπολογίες Πρωτοκόλλου (βλ 6), η Κατευθυντήρια Γραμμή της ICH για τη Δομή και το Περιεχόμενο Αναφορών Κλινικής Δοκιμής, καθώς και άλλες σχετικές οδηγίες της ICH για το σχεδιασμό το πρωτόκολλο και τη συμπεριφορά της κλινικής δοκιμής.

## **5.5. Διαχείριση κλινικής δοκιμής, διαχείριση δεδομένων και τήρηση αρχείων**

**5.5.1.** Ο χορηγός θα πρέπει να χρησιμοποιεί κατάλληλα καταρτισμένα άτομα για να επιβλέπουν τη συνολική διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, τη διαχείριση των δεδομένων, την επαλήθευση των δεδομένων, τη διεξαγωγή των στατιστικών αναλύσεων και την προετοιμασία των εκθέσεων της κλινικής δοκιμής.

**5.5.2.** Ο χορηγός μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο σύστασης μιας Ανεξάρτητης Επιτροπής Παρακολούθησης Δεδομένων (IDMC) για την αξιολόγηση της προόδου της κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένης της ασφάλειας των δεδομένων και των κατά διαστήματα κρίσιμων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας, και να συστήσει στον χορηγό αν θα συνεχίσει, τροποποιήσει, ή διακόψει μια κλινική δοκιμή. Η IDMC θα πρέπει να έχει γραπτές διαδικασίες λειτουργίας και να διατηρεί γραπτά αρχεία όλων των συνεδριάσεών της.

**5.5.3.** Κατά τη χρήση ηλεκτρονικών συστημάτων επεξεργασίας δεδομένων κλινικής δοκιμής και απομακρυσμένων ηλεκτρονικών συστημάτων δεδομένων κλινικής δοκιμής, ο χορηγός θα πρέπει να:

(α) Να εξασφαλίσει και να τεκμηριώνει ότι τα ηλεκτρονικά συστήματα επεξεργασίας δεδομένων συμμορφώνονται με τις καθορισμένες απαιτήσεις του χορηγού για την πληρότητα, την ακρίβεια, την αξιοπιστία, και τη συνεπή επιδιωκόμενη επίδοση (δλδ. επικύρωση).

### **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

Ο χορηγός θα πρέπει να βασίσει την προσέγγισή του για την επικύρωση των συστημάτων αυτών σε αξιολόγηση κίνδυνου που λαμβάνει υπόψη την προβλεπόμενη χρήση του συστήματος και τη δυνατότητα του συστήματος να επηρεάσει την προστασία των ασθενών και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής.

(β) Να διατηρεί SOP, για τη χρήση αυτών των συστημάτων.

### **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

Τα SOP θα πρέπει να καλύπτουν την ρύθμιση του συστήματος, την εγκατάσταση και τη χρήση. Τα SOP θα πρέπει να περιγράφουν την επικύρωση του συστήματος και τον έλεγχο της λειτουργίας, τη συλλογή και επεξεργασίας δεδομένων, τη συντήρηση του συστήματος, τα μέτρα ασφαλείας του συστήματος, τον έλεγχο αλλαγών, τη δημιουργία αντιγράφων ασφαλείας των δεδομένων, την αποκατάσταση, τον σχεδιασμό έκτακτης ανάγκης, και τον παροπλισμό. Οι αρμοδιότητες του χορηγού, του ερευνητή, και άλλων μερών σε σχέση με τη χρήση αυτών των μηχανογραφημένων συστημάτων πρέπει να είναι σαφείς, και οι χρήστες θα πρέπει να έχουν

εκπαιδευτεί στη χρήση τους.

(γ) Να βεβαιώσει ότι τα συστήματα έχουν σχεδιαστεί για να επιτρέπουν μεταβολές των δεδομένων με τέτοιο τρόπο ώστε η οι αλλαγές των δεδομένων να τεκμηριώνονται και να μην υπάρχει καμία διαγραφή των δεδομένων που έχουν εισαχθεί (δλδ. να διατηρεί ένα ίχνος ελέγχου, ίχνος δεδομένων, ίχνος επεξεργασίας).

(δ) Να διατηρεί ένα σύστημα ασφαλείας που εμποδίζει τη μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση στα δεδομένα.

(ε) Να διατηρεί μια λίστα με τα άτομα που έχουν εξουσιοδοτηθεί να προβούν σε αλλαγές των δεδομένων (βλέπε 4.1.5 και 4.9.3).

(στ) Να διατηρεί επαρκεί αντίγραφα ασφαλείας των δεδομένων.

(ζ) Να προστατεύει το τυφλό της κλινικής δοκιμής, αν υπάρχει (π.χ. να διατηρήσει το τυφλό κατά τη διάρκεια της καταχώρισης και επεξεργασίας των δεδομένων).

## **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

(η) Να διασφαλίσει την ακεραιότητα των δεδομένων συμπεριλαμβανομένων τυχόν δεδομένων που περιγράφουν το πλαίσιο, το περιεχόμενο, και τη δομή. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά τη δημιουργία αλλαγών στα ηλεκτρονικά συστήματα, όπως αναβαθμίσεις λογισμικού ή μετανάστευση δεδομένων.

**5.5.4.** Σε περίπτωση που τα δεδομένα μετασχηματίζονται κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας, θα πρέπει πάντα να είναι δυνατή η σύγκριση των αρχικών δεδομένων και παρατηρήσεων με τα επεξεργασμένα δεδομένα.

**5.5.5.** Ο χορηγός θα πρέπει να χρησιμοποιεί έναν σαφή κωδικό αναγνώρισης ασθενούς (βλέπε 1.58) που επιτρέπει τον προσδιορισμό όλων των στοιχείων που αναφέρονται για κάθε ασθενή.

**5.5.6.** Ο χορηγός, ή άλλοι κάτοχοι των δεδομένων, θα πρέπει να διατηρούν όλα τα ειδικά με τον χορηγό βασικά έγγραφα σχετικά με την κλινική δοκιμή (βλέπε 8. Βασικά Έγγραφα για τη Διεξαγωγή μίας Κλινικής Δοκιμής).

**5.5.7.** Ο χορηγός θα πρέπει να διατηρεί όλα τα ειδικά με τον χορηγό βασικά έγγραφα σε συμμόρφωση με τις εφαρμοστέες ρυθμιστικές απαιτήσεις των χωρών όπου το προϊόν έχει εγκριθεί, και όπου ο χορηγός σκοπεύει να υποβάλει αίτηση για έγκριση.

**5.5.8.** Αν ο χορηγός διακόψει την κλινική ανάπτυξη ενός υπό έρευνα προϊόντος (δλδ. για

οποιαδήποτε ή όλες τις ενδείξεις, οδούς χορήγησης, ή φαρμακοτεχνικές μορφές), ο χορηγός πρέπει να διατηρήσει όλες τα ειδικά με τον χορηγό βασικά έγγραφα για τουλάχιστον 2 χρόνια μετά την επίσημη διακοπή ή σε συμμόρφωση με την/τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

**5.5.9.** Αν ο χορηγός διακόψει την κλινική ανάπτυξη ενός υπό έρευνα προϊόντος, ο χορηγός θα πρέπει να ενημερώσει όλες τους ερευνητές και τα ιδρύματα της κλινικής δοκιμής και όλες τις ρυθμιστικές αρχές.

**5.5.10.** Κάθε μεταβίβαση της κυριότητας των δεδομένων θα πρέπει να αναφερθεί στις αρμόδιες αρχές, όπως απαιτείται από τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

**5.5.11.** Τα ειδικά με τον χορηγό βασικά έγγραφα θα πρέπει να διατηρηθούν για τουλάχιστον μέχρι 2 χρόνια μετά την τελευταία έγκριση της αίτησης άδειας κυκλοφορίας σε μια περιοχή ICH και μέχρι να μην υπάρχουν εκκρεμείς ή προσδοκώμενες αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας σε μια περιοχή ICH ή τουλάχιστον 2 έτη έχουν μεσολαβήσει από την επίσημη διακοπή της κλινικής ανάπτυξης του υπό έρευνα προϊόντος. Ωστόσο, τα έγγραφα αυτά θα πρέπει να διατηρούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αν απαιτείται από τις εφαρμοστέες ρυθμιστικές απαιτήσεις ή εάν απαιτείται από τον χορηγό.

**5.5.12.** Ο χορηγός θα πρέπει να ενημερώσει τους ερευνητές των ιδρυμάτων εγγράφως για την ανάγκη διατήρησης αρχείων και θα πρέπει να ενημερώσει τους ερευνητές εγγράφως, όταν τα αρχεία που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή δεν χρειάζονται πλέον.

## **5.6.** *Επιλογή ερευνητή*

**5.6.1.** Ο χορηγός είναι υπεύθυνος για την επιλογή των ερευνητών των ιδρυμάτων. Κάθε ερευνητής θα πρέπει να είναι καταρτισμένος και έμπειρος και θα πρέπει να έχει επαρκείς πόρους (βλέπε 4.1, 4.2) ώστε να διεξάγει σωστά την κλινική δοκιμή για την οποία τον έχει επιλέξει ο χορηγός. Αν η οργάνωση μιας συντονιστικής επιτροπής και η επιλογή ερευνητών συντονισμού πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε πολυκεντρικές μελέτες, η οργάνωση και η επιλογή τους είναι ευθύνη του χορηγού.

**5.6.2.** Πριν από τη συμφωνία με έναν ερευνητή και το ίδρυμα για τη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής, ο χορηγός θα πρέπει να παρέχει στον ερευνητή το πρωτόκολλο και ένα επικαιροποιημένο Εγχειρίδιο Ερευνητή, και θα πρέπει να του παρέχει επαρκή χρόνο για την ανασκόπηση του πρωτοκόλλου και των παρεχόμενων πληροφοριών.

**5.6.3.** Ο χορηγός θα πρέπει να λάβει τη συγκατάθεση του ερευνητή και του ιδρύματος για:

(α) τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, σύμφωνα με την Ορθή Κλινική Πρακτική, με τις

ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις (βλέπε 4.1.3), και με το πρωτόκολλο που συμφωνήθηκε από τον χορηγό και έλαβε την έγκριση, θετική γνωμοδότηση από το IRB / IEC (βλέπε 4.5.1)

(β) τη συμμόρφωση με τις διαδικασίες για την τεκμηρίωση δεδομένων, αναφορών

(γ) να επιτρέπουν την επιτήρηση, τον έλεγχο και την επιθεώρηση (βλέπε 4.1.4) και

(δ) να διατηρούν τα βασικά έγγραφα που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή μέχρι ο χορηγός να ενημερώσει τον ερευνητή ότι τα έγγραφα αυτά δεν χρειάζονται πλέον (βλέπε 4.9.4 και 5.5.12).

Ο χορηγός και ο ερευνητής του ιδρύματος θα πρέπει να υπογράψουν το πρωτόκολλο, ή ένα εναλλακτικό έγγραφο ώστε να επιβεβαιώσουν αυτή τη συμφωνία.

#### **5.7. Κατανομή των αρμοδιοτήτων**

Πριν από την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής, ο χορηγός θα πρέπει να καθορίσει, να θεσπίσει, και να κατανείμει όλα τα καθήκοντα και τις λειτουργίες που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή.

#### **5.8. Αποζημίωση σε ασθενείς και ερευνητές**

**5.8.1.** Σε περίπτωση που απαιτείται από τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις, ο χορηγός θα πρέπει να παρέχει ασφάλιση ή θα πρέπει να αποζημιώσει (νομική και οικονομική κάλυψη) τον ερευνητή έναντι απαιτήσεων που απορρέουν από την κλινική δοκιμή, εκτός από τις απαιτήσεις που προκύπτουν από ιατρική αμέλεια.

**5.8.2.** Οι πολιτικές και διαδικασίες του χορηγού θα πρέπει να αντιμετωπίζουν τα έξοδα της θεραπείας των ασθενών της κλινικής δοκιμής σε περίπτωση βλαβών που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή, σύμφωνα με την/τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

**5.8.3.** Όταν οι ασθενείς της κλινικής δοκιμής λαμβάνουν αποζημίωση, η μέθοδος και ο τρόπος της αποζημίωσης θα πρέπει να συμμορφώνονται με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

#### **5.9. Χρηματοδότηση**

Οι οικονομικές πτυχές της κλινικής δοκιμής θα πρέπει να τεκμηριώνονται μέσω μιας συμφωνίας μεταξύ του χορηγού και του ερευνητή του ιδρύματος.

#### **5.10. Κοινοποίηση / Υποβολή προς τις ρυθμιστικές αρχές**

Πριν από την έναρξη της κλινικής δοκιμής, ο χορηγός (ή ο χορηγός και ο ερευνητής, εάν απαιτείται από τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις) θα πρέπει να υποβάλει τυχόν απαιτούμενες αιτήσεις προς τις αρμόδιες αρχές για την αξιολόγηση, την αποδοχή και την άδεια (όπως απαιτείται από τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις) για να ξεκινήσει η κλινική δοκιμή. Κάθε γνωστοποίηση,

υποβολή θα πρέπει να είναι χρονολογημένη και να περιέχει επαρκείς πληροφορίες για την ταυτοποίηση του πρωτοκόλλου.

#### **5.11. Επιβεβαίωση εξέτασης από το IRB / IEC**

**5.11.1.** Ο χορηγός θα πρέπει να λάβει από τον ερευνητή του ιδρύματος:

(α) Το όνομα και τη διεύθυνση του IRB / IEC του ερευνητή.

(β) Μια δήλωση από το IRB / IEC ότι είναι οργανωμένο το κέντρο και λειτουργεί σύμφωνα με την GCP και τους ισχύοντες νόμους και κανονισμούς.

(γ) Τεκμηριωμένη έγκριση, θετική γνωμοδότηση IRB / IEC και, εφόσον ζητηθεί από τον χορηγό, ένα τρέχον αντίγραφο του πρωτοκόλλου, γραπτό έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και οποιεσδήποτε άλλες γραπτές πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται στους ασθενείς, τις διαδικασίες προσέλκυσης ασθενών, και τα έγγραφα που σχετίζονται με τις πληρωμές και τις αποζημιώσεις διαθέσιμες για τους ασθενείς, καθώς και οποιαδήποτε άλλα έγγραφα που μπορεί να ζητήσει το IRB / IEC.

**5.11.2.** Εάν το IRB / IEC προϋποθέτουν την έγκριση, θετική γνωμοδότηση τους σε αλλαγή οποιασδήποτε πτυχής της κλινικής δοκιμής, όπως τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου, του εντύπου γραπτής συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και οποιαδήποτε άλλης γραπτής πληροφορίας που πρέπει να παρέχεται στους ασθενείς, και άλλες διαδικασίες, ο χορηγός θα πρέπει να λάβει από τον ερευνητή ένα αντίγραφο των τροποποιήσεων που έγιναν και την ημερομηνία που δόθηκε έγκριση, θετική γνωμοδότηση από το IRB / IEC.

**5.11.3.** Ο χορηγός θα πρέπει να λάβει από τον ερευνητή έγγραφα και ημερομηνίες τυχόν επανεξετάσεων, επανεκτιμήσεων του IRB / IEC με θετική γνωμοδότηση και των τυχόν αποσύρσεων ή αναστολών έγκρισης, θετικής γνωμοδότησης.

#### **5.12. Πληροφορίες σχετικά με το υπό έρευνα προϊόν**

**5.12.1.** Κατά το σχεδιασμό κλινικών δοκιμών, ο χορηγός θα πρέπει να διασφαλίσει ότι υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από μη κλινικές μελέτες ή και από κλινικές δοκιμές προκειμένου να υποστηριχθεί η ανθρώπινη έκθεση από μια οδό, στις δοσολογίες, στη διάρκεια, και στον πληθυσμό της κλινικής δοκιμής που θα μελετηθεί.

**5.12.2.** Ο χορηγός θα πρέπει να ενημερώνει το Εγχειρίδιο του Ερευνητή και όταν σημαντικές νέες πληροφορίες γίνονται διαθέσιμες (βλέπε 7. Εγχειρίδιο Ερευνητή).

### **5.13. Παραγωγή, συσκευασία, επισήμανση και κωδικοποίηση υπό έρευνα προϊόντος**

**5.13.1.** Ο χορηγός θα πρέπει να διασφαλίσει ότι το υπό έρευνα προϊόν (συμπεριλαμβανομένων των ενεργών συγκριτικών φαρμάκων και του εικονικού φαρμάκου, αν υπάρχει) χαρακτηρίζεται ως κατάλληλο για το στάδιο της ανάπτυξης του προϊόντος, κατασκευάζεται σύμφωνα με οποιοδήποτε ισχύοντα GMP, και κωδικοποιείται και επισημαίνεται με έναν τρόπο που προστατεύει το τυφλό, κατά περίπτωση. Επιπλέον, η επισήμανση πρέπει να συμμορφώνεται με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

**5.13.2.** Ο χορηγός θα πρέπει να προσδιορίσει, για το υπό έρευνα προϊόν, αποδεκτές θερμοκρασίες αποθήκευσης, συνθήκες αποθήκευσης (π.χ., προστασία από το φως), χρόνους αποθήκευσης, υγρά ανασύστασης και διαδικασίες, και συσκευές για την έγχυση του προϊόντος, αν υπάρχουν. Ο χορηγός θα πρέπει να ενημερώσει όλα τα εμπλεκόμενα μέρη (π.χ., επιτηρητές, ερευνητές, φαρμακοποιούς, διαχειριστές αποθήκευσης) για τους προσδιορισμούς αυτούς.

**5.13.3.** Το υπό έρευνα προϊόν θα πρέπει να συσκευάζεται για την αποφυγή μόλυνσης και την μη αποδεκτή αλλοίωση κατά τη μεταφορά και την αποθήκευση.

**5.13.4.** Σε τυφλές μελέτες, το σύστημα κωδικοποίησης για το υπό έρευνα προϊόν θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα μηχανισμό που επιτρέπει την ταχεία ταυτοποίηση του προϊόντος σε περίπτωση ιατρικής έκτακτης ανάγκης, αλλά δεν επιτρέπει μη ανιχνεύσιμα σπασίματα του τυφλού της κλινικής δοκιμής.

**5.13.5.** Εφόσον γίνονται σημαντικές φαρμακοτεχνικές αλλαγές στο υπό έρευνα προϊόν ή συγκριτικό προϊόν κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, τα αποτελέσματα των τυχόν πρόσθετων μελετών του μορφοποιημένου προϊόντος (π.χ. σταθερότητα, ρυθμός διαλυτοποίησης, βιοδιαθεσιμότητα) που απαιτούνται για να αξιολογηθεί κατά πόσον οι αλλαγές αυτές θα μεταβάλλουν σημαντικά το φαρμακοκινητικό προφίλ του προϊόντος, θα πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την χρήση του νέου σκευάσματος σε κλινικές δοκιμές.

### **5.14. Προμήθεια και διαχείριση του υπό έρευνα προϊόντος**

**5.14.1.** Ο χορηγός είναι υπεύθυνος για την προμήθεια του ερευνητή του ιδρύματος με το υπό έρευνα προϊόν.

**5.14.2.** Ο χορηγός δεν θα πρέπει να παρέχει στον ερευνητή το υπό έρευνα προϊόν μέχρι ο χορηγός να λάβει όλα τα απαιτούμενα έγγραφα (π.χ. έγκριση / ευνοϊκή γνωμοδότηση από το IRB / IEC και τις ρυθμιστικές αρχές).

**5.14.3.** Ο χορηγός θα πρέπει να διασφαλίσει ότι οι γραπτές διαδικασίες περιλαμβάνουν



οδηγίες που ο ερευνητής θα πρέπει να ακολουθήσει για το χειρισμό και την αποθήκευση του υπό έρευνα προϊόντος για την κλινική δοκιμή και την τεκμηρίωση αυτών. Οι διαδικασίες θα πρέπει να απευθύνονται στην επαρκή και ασφαλή παραλαβή, διακίνηση, αποθήκευση, διάθεση, ανάκτηση του αχρησιμοποίητου προϊόντος από τους ασθενείς, και την επιστροφή του αχρησιμοποίητου υπό έρευνα προϊόντος στο χορηγό (ή εναλλακτικά διάθεση, αν εγκριθεί από τον χορηγό και σύμφωνα με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις).

#### **5.14.4. Ο χορηγός θα πρέπει:**

(α) Να εξασφαλίσει την έγκαιρη παράδοση του υπό έρευνα προϊόντος στον ερευνητή.

(β) Να τηρεί αρχεία που τεκμηριώνουν την αποστολή, την παραλαβή, τη διάθεση, την επιστροφή, και την καταστροφή του υπό έρευνα προϊόντος (βλέπε 8. Βασικά Έγγραφα για τη Διεξαγωγή μιας Κλινικής Δοκιμής).

(γ) Να τηρεί ένα σύστημα για την ανάκτηση του υπό έρευνα προϊόντος και την τεκμηρίωση αυτής της ανάκτησης (π.χ., για την ανάκληση ελαττωματικού προϊόντος, απόδοση μετά την ολοκλήρωση της κλινικής δοκιμής, απόδοση ληγμένου προϊόντος).

(δ) Να τηρεί ένα σύστημα για τη διάθεση του αχρησιμοποίητου υπό έρευνα προϊόντος και τεκμηρίωση αυτής της διάθεσης.

#### **5.14.5. Ο χορηγός θα πρέπει:**

(α) να λαμβάνει μέτρα ώστε να εξασφαλίζει ότι το υπό έρευνα προϊόν είναι σταθερό κατά την περίοδο της χρήσης.

Να διατηρεί επαρκείς ποσότητες του υπό έρευνα προϊόντος που χρησιμοποιείται στις μελέτες για να επανεπιβεβαιώσει τις προδιαγραφές, εάν αυτό καταστεί αναγκαίο, και να τηρεί αρχεία των αναλύσεων παρτίδων δειγμάτων και χαρακτηριστικών. Όσο επιτρέπει η σταθερότητα, δείγματα θα πρέπει να διατηρηθούν είτε έως ότου οι αναλύσεις των δεδομένων της κλινικής δοκιμής είναι πλήρεις είτε όπως απαιτείται από τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις, ανάλογα με το ποιο αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη περίοδο διατήρησης.

### **5.15. Πρόσβαση αρχείου**

**5.15.1.** Ο χορηγός θα πρέπει να διασφαλίσει ότι καθορίζεται στο πρωτόκολλο ή άλλη γραπτή συμφωνία ότι ο ερευνητής παρέχει άμεση πρόσβαση στα πηγαία δεδομένα / έγγραφα για τη σχετιζόμενη με την κλινική δοκιμή επιτήρηση, έλεγχο, ανασκόπηση του IRB / IEC και επιθεώρηση από τις ρυθμιστικές αρχές.

**5.15.2.** Ο χορηγός θα πρέπει να βεβαιώσει ότι κάθε ασθενής έχει συναινέσει, εγγράφως, για την άμεση πρόσβαση στα πρωτότυπα ιατρικά αρχεία του κατά τη σχετιζόμενη με την κλινική δοκιμή επιτήρηση, έλεγχο, ανασκόπηση του IRB / IEC και επιθεώρηση από τις ρυθμιστικές αρχές.

#### **5.16.** *Πληροφορίες για την ασφάλεια*

**5.16.1.** Ο χορηγός είναι υπεύθυνος για τη συνεχή αξιολόγηση της ασφάλειας του υπό έρευνα προϊόντος.

**5.16.2.** Ο χορηγός θα πρέπει να ενημερώσει άμεσα όλους τους ενδιαφερόμενους ερευνητές ιδρυμάτων και τις ρυθμιστικές αρχές για τα ευρήματα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς την ασφάλεια των ασθενών, να επηρεάσουν τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, ή να τροποποιήσουν την έγκριση, θετική γνωμοδότηση του IRB / IEC για συνέχιση της κλινικής δοκιμής.

#### **5.17.** *Αναφορές ανεπιθύμητης ενέργειας φαρμάκου*

**5.17.1.** Ο χορηγός θα πρέπει να επισπεύσει την υποβολή αναφοράς προς όλους τους ενδιαφερόμενους ερευνητές, στο IRB / IEC, όπου απαιτείται, και στις ρυθμιστικές αρχές όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (ADRs) που είναι τόσο σοβαρές όσο και απροσδόκητες.

**5.17.2.** Τέτοια ταχεία αναφοράς θα πρέπει να συμμορφώνονται με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις και με την ICH Κατευθυντήρια Γραμμή για τη Διαχείριση Δεδομένων Κλινικής Ασφάλειας: Ορισμοί και Πρότυπα για Ταχεία Αναφορά.

**5.17.3.** Ο χορηγός θα πρέπει να υποβάλλει στις ρυθμιστικές αρχές όλες τις ενημερώσεις ασφαλείας και περιοδικές αναφορές, όπως απαιτείται από τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

#### **5.18.** *Επιτήρηση*

##### **5.18.1.** *Σκοπός*

Οι σκοποί της επιτήρησης της κλινικής δοκιμής είναι να επιβεβαιωθεί ότι:

(α) Τα δικαιώματα και η ευζωία των ασθενών προστατεύονται.

(β) Τα αναφερόμενα δεδομένα κλινικής δοκιμής είναι ακριβή, πλήρη και επαληθεύσιμα από τα πηγαία έγγραφα.

(γ) Η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής είναι σύμφωνη με το ισχύον πρωτόκολλο, τις ισχύουσες εγκεκριμένες τροποποιήσεις, με την GCP, και με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

### **5.18.2. Επιλογή και προσόντα των επιτηρητών**

(α) Οι επιτηρητές θα πρέπει να διορίζονται από τον χορηγό.

(β) οι επιτηρητές θα πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένοι, και θα πρέπει να έχουν τις επιστημονικές και κλινικές γνώσεις που απαιτούνται για να παρακολουθούν κατάλληλα την κλινική δοκιμή. Τα προσόντα ενός επιτηρητή θα πρέπει να τεκμηριώνονται.

(γ) Οι επιτηρητές θα πρέπει να είναι σε βάθος εξοικειωμένοι με το υπό έρευνα προϊόν, το πρωτόκολλο, το γραπτό έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και οποιονδήποτε άλλων γραπτών πληροφοριών που παρέχονται στους ασθενείς, τα SOP του χορηγού, την GCP, και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

### **5.18.3. Έκταση και φύση της επιτήρησης**

Ο χορηγός θα πρέπει να διασφαλίσει ότι οι μελέτες επιτηρούνται επαρκώς. Ο χορηγός θα πρέπει να καθορίσει την κατάλληλη έκταση και φύση της επιτήρησης. Ο προσδιορισμός της έκτασης και της φύσης της επιτήρησης θα πρέπει να βασίζονται σε κριτήρια όπως ο στόχος, ο σκοπός, ο σχεδιασμός, η πολυπλοκότητα, η τυφλοποίηση, το μέγεθος, και τα τελικά σημεία της κλινικής δοκιμής. Σε γενικές γραμμές υπάρχει η ανάγκη επί τόπου επιτήρησης, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την κλινική δοκιμή. Ωστόσο, σε εξαιρετικές περιπτώσεις ο χορηγός μπορεί να αποφασίσει ότι η κεντρική επιτήρηση σε συνδυασμό με διαδικασίες όπως η εκπαίδευση και οι συναντήσεις των ερευνητών, καθώς και εκτενείς γραπτές οδηγίες μπορούν να εξασφαλίσουν την κατάλληλη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής σύμφωνα με την GCP. Στατιστικά, η ελεγχόμενη δειγματοληψία μπορεί να είναι μια αποδεκτή μέθοδος για την επιλογή των δεδομένων προς επαλήθευση.

## **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

Ο χορηγός θα πρέπει να αναπτύξει μια συστηματική, κατά προτεραιότητα, προσέγγιση με βάση τον κίνδυνο για την επιτήρηση κλινικών μελετών. Η ευελιξία ως προς την έκταση και τη φύση της επιτήρησης που περιγράφονται στην παρούσα ενότητα έχει ως στόχο να επιτρέψει ποικίλες προσεγγίσεις που βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα και την αποδοτικότητα της επιτήρησης. Ο χορηγός μπορεί να επιλέξει επί τόπου επιτήρηση, έναν συνδυασμό επί τόπου και κεντρικής επιτήρησης, ή, όταν αυτό δικαιολογείται, κεντρική επιτήρηση. Ο χορηγός θα πρέπει να τεκμηριώσει το σκεπτικό για τη στρατηγική της επιλεγόμενης επιτήρησης (π.χ. στο σχέδιο επιτήρησης).

Επί τόπου επιτήρηση πραγματοποιείται στα ερευνητικά κέντρα στα οποία διεξάγεται η

κλινική δοκιμή. Η κεντρική επιτήρηση είναι μια απομακρυσμένη αξιολόγηση συσσωρευμένων δεδομένων η οποία εκτελείται σε έγκαιρο χρόνο, υποστηρίζεται από άτομα με κατάλληλα προσόντα και εκπαίδευση (π.χ. διαχειριστές δεδομένων, βιοστατιστικούς).

Οι διαδικασίες κεντρικής επιτήρησης παρέχουν πρόσθετες δυνατότητες επιτήρησης που μπορούν να συμπληρώσουν και να μειώσουν την έκταση και τη συχνότητα επί τόπου επιτήρησης και να βοηθήσουν στη διάκριση μεταξύ αξιόπιστων δεδομένων και ενδεχομένως αναξιόπιστων δεδομένων.

Ανασκόπηση που μπορεί να περιλαμβάνει στατιστικές αναλύσεις των συσσωρευμένων δεδομένων από την κεντρική επιτήρηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για:

(α) να προσδιοριστούν τα δεδομένα που λείπουν, τα ασυνεπή δεδομένα, οι ακραίες τιμές δεδομένων, η απροσδόκητη έλλειψη μεταβλητότητας και οι αποκλίσεις από το πρωτόκολλο.

(β) να εξεταστούν οι τάσεις δεδομένων όπως το εύρος, η συνοχή, και η μεταβλητότητα των δεδομένων εντός και μεταξύ των ερευνητικών κέντρων.

(γ) να γίνει αξιολόγηση για συστηματικά ή σημαντικά σφάλματα στη συλλογή δεδομένων και υποβολή αναφορών σε ένα ερευνητικό κέντρο ή σε όλα τα κέντρα - επίσης αξιολόγηση για δυνητική παραποίηση των δεδομένων ή προβλήματα στην ακεραιότητα των δεδομένων.

(δ) να αναλυθούν τα χαρακτηριστικά του ερευνητικού κέντρου και οι μετρήσεις απόδοσης.

(α) να επιλεγθούν ερευνητικά κέντρα και/ή διαδικασίες για στοχευμένη επί τόπου επιτήρηση.

#### **5.18.4. Αρμοδιότητες επιτηρητή**

Ο επιτηρητής σύμφωνα με τις απαιτήσεις του χορηγού θα πρέπει να διασφαλίζει ότι η κλινική δοκιμή διεξάγεται και τεκμηριώνεται καταλλήλως εκτελώντας τις ακόλουθες ενέργειες όταν είναι σκόπιμο και απαραίτητο για την κλινική δοκιμή και το ερευνητικό κέντρο:

(α) Να ενεργεί ως κύρια γραμμή επικοινωνίας μεταξύ του χορηγού και του ερευνητή

(β) Να επιβεβαιώνει ότι ο ερευνητής έχει επαρκή προσόντα και πόρους (βλέπε 4.1, 4.2, 5.6) και αυτοί παραμένουν επαρκείς καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου της κλινικής δοκιμής, ότι οι εγκαταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των εργαστηρίων, του εξοπλισμού και του προσωπικού, επαρκούν για την ασφαλή και ορθή διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής και παραμένουν επαρκή καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου της κλινικής δοκιμής.

(γ) Να επαληθεύει για το υπό έρευνα προϊόν:

(i) Ότι ο χρόνος και οι συνθήκες αποθήκευσης είναι αποδεκτές, και οι προμήθειες επαρκούν για όλη την κλινική δοκιμή

(ii) Ότι το υπό έρευνα προϊόν παρέχεται μόνο σε ασθενείς που είναι επιλέξιμοι να το λάβουν και στις καθορισμένες δόσεις του πρωτοκόλλου

(iii) Ότι οι ασθενείς εφοδιάζονται με τις απαραίτητες οδηγίες για την ορθή χρήση, διαχείριση, αποθήκευση και επιστροφή του υπό έρευνα προϊόντος

(iv) Ότι η παραλαβή, χρήση, και επιστροφή του υπό έρευνα προϊόντος στο ερευνητικό κέντρο ελέγχονται και τεκμηριώνονται επαρκώς

(v) Ότι η διάθεση αχρησιμοποίητων υπό έρευνα προϊόντων στα ερευνητικά κέντρα συμμορφώνεται με τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις και είναι σύμφωνη με τον χορηγό.

(δ) Να επαληθεύει ότι ο ερευνητής ακολουθεί το εγκεκριμένο πρωτόκολλο και όλες τις εγκεκριμένες τροποποιήσεις, εάν υπάρχουν.

(ε) Να επαληθεύει ότι η γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης λήφθηκε πριν από τη συμμετοχή κάθε ασθενή στην κλινική δοκιμή.

(στ) Να διασφαλίζει ότι ο ερευνητής λαμβάνει το τρέχον Εγχειρίδιο Ερευνητή, όλα τα έγγραφα, και όλες τις προμήθειες της κλινικής δοκιμής που απαιτούνται για την ορθή διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής και τη συμμόρφωση με την/τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

(ζ) Να διασφαλίζει ότι ο ερευνητής και το σχετιζόμενο με την κλινική δοκιμή προσωπικό του ερευνητή είναι επαρκώς ενημερωμένοι για την κλινική δοκιμή.

(η) Να επαληθεύει ότι ο ερευνητής και το σχετιζόμενο με την κλινική δοκιμή προσωπικό του ερευνητή εκτελούν τις καθορισμένες λειτουργίες της κλινικής δοκιμής, σύμφωνα με το πρωτόκολλο και οποιαδήποτε άλλη γραπτή συμφωνία μεταξύ του χορηγού και του ερευνητή του ιδρύματος, και δεν έχουν αναθέσει αυτές τις λειτουργίες σε μη εξουσιοδοτημένα άτομα.

(θ) Να επαληθεύει ότι ο ερευνητής εντάσσει μόνο επιλέξιμους ασθενείς

(ι) Να αναφέρει το ρυθμό προσέλευσης ασθενών.

(ια) Να επαληθεύει ότι τα πηγαία έγγραφα και άλλα αρχεία της κλινικής δοκιμής είναι ακριβή, πλήρη, και διατηρούνται ενημερωμένα.

(ιβ) Να επαληθεύει ότι ο ερευνητής παρέχει όλες τις απαιτούμενες αναφορές, ανακοινώσεις, αιτήσεις και υποβολές και ότι αυτά τα έγγραφα είναι ακριβή, πλήρη, έγκαιρα, ευανάγνωστα, χρονολογημένα, και ταυτοποιούν την κλινική δοκιμή.

(ιγ) Να ελέγχει την ακρίβεια και την πληρότητα των καταχωρήσεων στα CRF, τα πηγαία έγγραφα και αντιπαραβάλλοντας άλλα αρχεία που σχετίζονται την κλινική δοκιμή. Ο επιτηρητής συγκεκριμένα θα πρέπει να επαληθεύει ότι:

(i) Τα δεδομένα που απαιτούνται από το πρωτόκολλο αναφέρονται με ακρίβεια στα CRFs και είναι συνεπή με τα πηγαία έγγραφα.

(ii) Οποιοσδήποτε τροποποιήσεις της δόσης και θεραπείας είναι καλά καταγεγραμμένες για κάθε έναν ασθενή της κλινικής δοκιμής.

(iii) Ανεπιθύμητες ενέργειες, συγχωρηγούμενα φάρμακα και παρεμπίπτουσες ασθένειες αναφέρονται σύμφωνα με το πρωτόκολλο στα CRFs.

(iv) Επισκέψεις που οι ασθενείς αδυνατούν να εκπληρώσουν, τεστ που δεν γίνονται και εξετάσεις που δεν πραγματοποιούνται αναφέρονται σαφώς ως τέτοιες στα CRFs.

(v) Όλες οι αποσύρσεις και απομακρύνσεις των συμμετεχόντων ασθενών από την κλινική δοκιμή αναφέρονται και εξηγούνται στα CRFs.

(ιδ) Να ενημερώνει τον ερευνητή για οποιαδήποτε λανθασμένη καταχώριση στα CRF, παράλειψη ή δυσανάγνωστη καταχώριση. Ο επιτηρητής θα πρέπει να διασφαλίζει ότι γίνονται οι κατάλληλες διορθώσεις, προσθήκες ή διαγραφές, ότι χρονολογούνται και εξηγούνται (εάν είναι απαραίτητο), και μονογράφονται από τον ερευνητή ή από ένα μέλος του προσωπικού της κλινικής δοκιμής του ερευνητή το οποίο έχει εξουσιοδοτηθεί να μονογράφει τις αλλαγές στα CRF για τον ερευνητή. Η εξουσιοδότηση αυτή πρέπει να τεκμηριώνεται.

(ιε) Να καθορίζει εάν όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα (AE) αναφέρονται κατάλληλα στο πλαίσιο της χρονικών περιόδων που απαιτούνται από την GCP, το πρωτόκολλο, το IRB / IEC, τον χορηγό, και τις εφαρμοστέες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

(ιστ) Να καθορίζει εάν ο ερευνητής διατηρεί τα βασικά έγγραφα (βλέπε 8. Βασικά Έγγραφα για τη Διεξαγωγή μίας Κλινικής Δοκιμής).

(ιζ) Να κοινοποιεί τις αποκλίσεις από το πρωτόκολλο, τα SOPs την GCP, και τις εφαρμοστέες ρυθμιστικές απαιτήσεις στον ερευνητή και να λαμβάνει κατάλληλα μέτρα που αποσκοπούν στην πρόληψη της υποτροπής των ανιχνευόμενων αποκλίσεων.

#### **5.18.5. Διαδικασίες επιτήρησης**

Ο επιτηρητής θα πρέπει να ακολουθεί τα καθιερωμένα γραπτά SOPs του χορηγού καθώς και εκείνες τις διαδικασίες που καθορίζονται από τον χορηγό για την επιτήρηση μίας συγκεκριμένης

κλινικής δοκιμής.

#### **5.18.6. Έκθεση επιτήρησης**

(α) Ο επιτηρητής πρέπει να υποβάλει γραπτή έκθεση στον χορηγό μετά από κάθε επίσκεψη στο ερευνητικό κέντρο ή επικοινωνία που σχετίζεται με την κλινική δοκιμή.

(β) Οι εκθέσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν την ημερομηνία, το ερευνητικό κέντρο, το όνομα του επιτηρητή και το όνομα του ερευνητή ή όποιου άλλου ατόμου ήρθε σε επαφή.

(γ) Οι εκθέσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν μια περίληψη του τι εξέτασε ο επιτηρητής και τη δήλωση του επιτηρητή σχετικά με τα σημαντικά ευρήματα, γεγονότα, τις αποκλίσεις και ελλείψεις, τα συμπεράσματα, τα μέτρα που έχουν ληφθεί ή πρόκειται να ληφθούν και τις ενέργειες που συνιστώνται για να διασφαλιστεί η συμμόρφωση.

(δ) Η ανασκόπηση και η περαιτέρω παρακολούθηση της έκθεσης επιτήρησης με τον χορηγό θα πρέπει να τεκμηριώνεται από τον διορισμένο εκπρόσωπο του χορηγού.

### **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

(ε) Οι εκθέσεις της επί τόπου κεντρικής επιτήρησης θα πρέπει να παρέχονται στον χορηγό (συμπεριλαμβανομένης της κατάλληλης διαχείρισης και του προσωπικού που είναι υπεύθυνο για την κλινική δοκιμή και την επίβλεψη του ερευνητικού κέντρου) σε έγκαιρο χρόνο για ανασκόπηση και περαιτέρω παρακολούθηση. Τα αποτελέσματα των δραστηριοτήτων επιτήρησης θα πρέπει να τεκμηριώνονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να επιτρέπουν την επαλήθευση της συμμόρφωσης με το σχέδιο επιτήρησης. Η έκθεση των κεντρικών δραστηριοτήτων επιτήρησης θα πρέπει να είναι τακτική και μπορεί να είναι ανεξάρτητη από επισκέψεις στα ερευνητικά κέντρα.

### **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

#### **5.18.7. Σχέδιο επιτήρησης**

Ο χορηγός θα πρέπει να αναπτύξει ένα σχέδιο επιτήρησης που είναι προσαρμοσμένο συγκεκριμένα στην προστασία των ασθενών και στους κινδύνους ακεραιότητας δεδομένων της κλινικής δοκιμής. Το σχέδιο θα πρέπει να περιγράφει την στρατηγική επιτήρησης, τις αρμοδιότητες επιτήρησης όλων των εμπλεκόμενων μερών, τις διάφορες μεθόδους ελέγχου που θα χρησιμοποιηθούν, καθώς και το σκεπτικό για τη χρήση τους. Το σχέδιο θα πρέπει επίσης να τονίζει την επιτήρηση των κρίσιμων δεδομένων και διαδικασιών. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε εκείνες τις πτυχές που δεν είναι καθημερινή κλινική πρακτική και που απαιτούν πρόσθετη

εκπαίδευση. Το σχέδιο επιτήρησης πρέπει να αναφέρει τις ισχύουσες πολιτικές και διαδικασίες.

### **5.19. Έλεγχος (audit)**

Εάν ή όταν οι χορηγοί διενεργούν ελέγχους, ως μέρος της εφαρμογής της διασφάλισης ποιότητας, θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη:

#### **5.19.1. Σκοπός**

Ο σκοπός του ελέγχου ενός χορηγού, ο οποίος είναι ανεξάρτητος και ξεχωριστός από την επιτήρηση ρουτίνας ή τις λειτουργίες ελέγχου της ποιότητας, πρέπει να αξιολογεί τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής και τη συμμόρφωση με το πρωτόκολλο, τα SOPs, την GCP, καθώς και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

#### **5.19.2. Επιλογή και αξιολόγηση των ελεγκτών**

(α) Ο χορηγός πρέπει να διορίσει άτομα, που είναι ανεξάρτητα από την κλινική μελέτη για τη διεξαγωγή ελέγχων.

(β) Ο χορηγός θα πρέπει να εξασφαλίσει ότι οι ελεγκτές διαθέτουν κατάρτιση και εμπειρία για την ορθή διεξαγωγή ελέγχων. Τα προσόντα ενός ελεγκτή θα πρέπει να τεκμηριώνονται.

#### **5.19.3. Ελεγκτικές διαδικασίες**

(α) Ο χορηγός θα πρέπει να εξασφαλίζει ότι ο έλεγχος των κλινικών μελετών και συστημάτων διεξάγεται σύμφωνα με τις γραπτές διαδικασίες του χορηγού για το τι πρέπει να ελέγχει, πώς να διενεργείται ο έλεγχος, τη συχνότητα των ελέγχων, καθώς και τη μορφή και το περιεχόμενο των εκθέσεων ελέγχου.

(β) Το σχέδιο ελέγχου του χορηγού και οι διαδικασίες ελέγχου της κλινικής δοκιμής θα πρέπει να καθοδηγούνται από τη σπουδαιότητα της κλινικής δοκιμής για υποβολές στις ρυθμιστικές αρχές, τον αριθμό των ασθενών στην κλινική δοκιμή, το είδος και την πολυπλοκότητα της κλινικής δοκιμής, το επίπεδο των κινδύνων για τους ασθενείς της κλινικής δοκιμής, καθώς και οποιοδήποτε ταυτοποιημένο πρόβλημα.

(γ) Οι παρατηρήσεις και τα συμπεράσματα των ελεγκτών θα πρέπει να τεκμηριώνονται.

(δ) Για να διαφυλαχθεί η ανεξαρτησία και η αξία της ελεγκτικής λειτουργίας, οι ρυθμιστικές αρχές δεν θα πρέπει να ζητούν τις εκθέσεις ελέγχου συστηματικά. Οι ρυθμιστικές αρχές μπορούν να ζητήσουν πρόσβαση σε μία έκθεση ελέγχου για κάθε περίπτωση χωριστά, όταν υφίστανται αποδεικτικά στοιχεία για σοβαρές περιπτώσεις μη συμμόρφωσης με την GCP, ή κατά τη διάρκεια νομικών διαδικασιών.



(ε) Όταν απαιτείται από την ισχύουσα νομοθεσία ή κανονισμό, ο χορηγός θα πρέπει να παρέχει ένα πιστοποιητικό ελέγχου.

#### **5.20. Μη συμμόρφωση**

**5.20.1.** Η μη συμμόρφωση με το πρωτόκολλο, τα SOP, την GCP, και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις από έναν ερευνητή, ή από μέλος του προσωπικού του χορηγού θα πρέπει να οδηγεί σε άμεση δράση από τον χορηγό για την διασφάλιση της συμμόρφωσης.

### **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

Εάν ανακαλυφθεί μη συμμόρφωση που επηρεάζει σημαντικά ή έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει σημαντικά την προστασία των ασθενών ή την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής, ο χορηγός θα πρέπει να εκτελέσει μια ανάλυση των βαθύτερων αιτίων και να εφαρμόσει κατάλληλες διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες.

**5.20.2.** Εάν η επιτήρηση και ο έλεγχος διαπιστώσουν σοβαρή και επίμονη μη συμμόρφωση εκ μέρους του ερευνητή, ο χορηγός θα πρέπει να τερματίσει τη συμμετοχή του ερευνητή στην κλινική δοκιμή. Όταν η συμμετοχή ενός ερευνητή κάποιου ιδρύματος τερματίζεται λόγω μη συμμόρφωσης, ο χορηγός θα πρέπει να ενημερώνει αμέσως τις ρυθμιστικές αρχές.

#### **5.21. Πρόωρη λήξη ή αναστολή κλινικής δοκιμής**

Αν μια κλινική δοκιμή τερματιστεί ή ανασταλεί πρόωρα, ο χορηγός θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως τους ερευνητές, τα ιδρύματα και τις ρυθμιστικές αρχές σχετικά με τους λόγους του τερματισμού ή της αναστολής. Το IRB / IEC πρέπει επίσης να ενημερώνονται έγκαιρα για τους λόγους της λήξης ή της αναστολής από τον χορηγό ή από τον ερευνητή, όπως ορίζεται από τις ισχύουσες ρυθμιστικές αρχές απαιτήσεις.

#### **5.22. Εκθέσεις κλινικής δοκιμής / μελέτης**

Εφόσον η κλινική δοκιμή έχει ολοκληρωθεί ή τερματιστεί πρόωρα, ο χορηγός θα πρέπει να διασφαλίσει ότι οι εκθέσεις της κλινικής δοκιμής προετοιμάζονται και παρέχονται στις ρυθμιστικές αρχές όπως απαιτείται από τις εφαρμοστέες ρυθμιστικές απαιτήσεις. Ο χορηγός θα πρέπει επίσης να διασφαλίσει ότι οι εκθέσεις της κλινικής δοκιμής στις αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας πληρούν τα πρότυπα της ICH Κατευθυντήριας Γραμμής για την Δομή και το Περιεχόμενο των Εκθέσεων Κλινικής Δοκιμής.

(ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η ICH Κατευθυντήρια Γραμμή για την Δομή και το Περιεχόμενο των Εκθέσεων Κλινικής Δοκιμής διευκρινίζει ότι οι συντομευμένες εκθέσεις μελετών μπορούν να γίνονται αποδεκτές σε συγκεκριμένες περιπτώσεις.)

### **5.23. Πολυκεντρικές μελέτες**

Για πολυκεντρικές μελέτες ο χορηγός θα πρέπει να διασφαλίζει ότι:

**5.23.1.** Όλοι οι ερευνητές διεξάγουν την κλινική δοκιμή σε αυστηρή συμμόρφωση με το πρωτόκολλο που συμφωνήθηκε από τον χορηγό και, εφόσον απαιτείται, από τις ρυθμιστικές αρχές, και λαμβάνουν την έγκρισή, θετική γνώμη του IRB / IEC.

**5.23.2.** Τα CRFs έχουν σχεδιαστεί για να συλλέξουν τα απαιτούμενα δεδομένα σε όλες τις πολυκεντρικά ερευνητικά κέντρα της κλινικής δοκιμής. Σε εκείνους τους ερευνητές οι οποίοι συλλέγουν πρόσθετα δεδομένα θα πρέπει επίσης να παρέχονται συμπληρωματικά CRFs τα οποία έχουν σχεδιαστεί για να συλλέξουν τα πρόσθετα δεδομένα.

**5.23.3.** Οι αρμοδιότητες των ερευνητών συντονισμού και των άλλων συμμετεχόντων ερευνητών τεκμηριώνονται πριν από την έναρξη της κλινικής δοκιμής.

**5.23.4.** Όλοι οι ερευνητές λαμβάνουν οδηγίες σχετικά με την παρακολούθηση του πρωτοκόλλου, με τη συμμόρφωση με ένα ομοιόμορφο σύνολο προτύπων για την αξιολόγηση των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων καθώς και για τη συμπλήρωση των CRFs.

**5.23.5.** Η επικοινωνία μεταξύ των ερευνητών διευκολύνεται.

## **6. Πρωτόκολλο κλινικής δοκιμής και τροποποιήσεις πρωτοκόλλου**

Το περιεχόμενο του πρωτοκόλλου της κλινικής δοκιμής θα πρέπει γενικά να συμπεριλαμβάνει τα ακόλουθα θέματα. Ωστόσο, ειδικές πληροφορίες σχετικές με τα ερευνητικά κέντρα μπορούν να παρέχονται σε χωριστές σελίδες του πρωτοκόλλου, ή να αναφέρονται σε ξεχωριστή συμφωνία, και ορισμένες από τις πληροφορίες που παρατίθενται παρακάτω μπορούν να περιέχονται σε άλλα έγγραφα που αναφέρονται στο πρωτόκολλο, όπως το Εγχειρίδιο Ερευνητή.

### **6.1. Γενικές πληροφορίες**

**6.1.1.** Τίτλος πρωτοκόλλου, αριθμός ταυτοποίησης πρωτοκόλλου και ημερομηνία. Οποιαδήποτε τροποποίηση θα πρέπει επίσης να φέρει τον αριθμό τροποποίησης και την ημερομηνία.

**6.1.2.** Όνομα και διεύθυνση του χορηγού και του επιτηρητή (εάν είναι διαφορετικός από τον χορηγό).

**6.1.3.** Όνομα και ιδιότητα του προσώπου που επιτρέπεται να υπογράψει το πρωτόκολλο και την τροποποίηση του πρωτοκόλλου για τον χορηγό.

**6.1.4.** Όνομα, ιδιότητα, διεύθυνση και τηλεφωνικό αριθμό του ιατρικού εμπειρογνώμονα

του χορηγού (ή οδοντιάτρου κατά περίπτωση) για την κλινική δοκιμή.

**6.1.5.** Όνομα και τίτλος του ερευνητή που είναι υπεύθυνος για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, και τον τηλεφωνικό αριθμό του ερευνητικού κέντρου.

**6.1.6.** Όνομα, ιδιότητα, διεύθυνση τηλεφωνικό αριθμό του εξειδικευμένου ιατρού (ή οδοντιάτρου, αν υπάρχει), ο οποίος είναι υπεύθυνος για όλες τις ιατρικές (ή οδοντιατρικές) αποφάσεις του ερευνητικού κέντρου (αν άλλος από τον ερευνητή).

**6.1.7.** Όνομα και διεύθυνση του κλινικού εργαστηρίου και άλλου ιατρικού και τεχνικού τμήματος και ιδρύματος που συμμετέχει στην κλινική δοκιμή.

## **6.2.** *Πληροφορίες ιστορικού*

**6.2.1.** Όνομα και περιγραφή του υπό έρευνα προϊόντος.

**6.2.2.** Μια σύνοψη των ευρημάτων από μη κλινικές μελέτες που ενδεχομένως έχουν κλινική σημασία και από κλινικές δοκιμές που είναι σχετικές με τη δοκιμή.

**6.2.3.** Σύνοψη των γνωστών και πιθανών κινδύνων και των ωφελημάτων, αν υπάρχουν, σε ανθρώπους.

**6.2.4.** Περιγραφή και αιτιολόγηση για την οδό χορήγησης, τη δοσολογία, το δοσολογικό σχήμα, και την περίοδο θεραπείας.

**6.2.5.** Μια δήλωση ότι η κλινική δοκιμή θα διεξαχθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο, την GCP και τις εφαρμοστέες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

**6.2.6.** Περιγραφή του πληθυσμού που θα μελετηθεί.

**6.2.7.** Αναφορές στη βιβλιογραφία και τα δεδομένα που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή και που παρέχουν γενικές πληροφορίες για την κλινική δοκιμή.

## **6.3.** *Στόχοι κλινικής δοκιμής και σκοπός*

Μια λεπτομερής περιγραφή των στόχων και του σκοπού της κλινικής δοκιμής.

## **6.4.** *Σχεδιασμός κλινικής δοκιμής*

Η επιστημονική ακεραιότητα της κλινικής δοκιμής και η αξιοπιστία των δεδομένων από την κλινική δοκιμή εξαρτώνται ουσιαστικά από το σχεδιασμό της κλινικής δοκιμής. Μια περιγραφή του σχεδίου κλινικής δοκιμής, θα πρέπει να περιλαμβάνει:

**6.4.1.** Μια συγκεκριμένη δήλωση των κύριων τελικών σημείων και των δευτερευόντων τελικών σημείων, αν υπάρχουν, προς μέτρηση κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής.

**6.4.2.** Μία περιγραφή του τύπου, σχεδιασμού, της κλινικής δοκιμής που θα διεξαχθεί (π.χ., διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο placebo, παράλληλος σχεδιασμός) και ένα σχηματικό διάγραμμα του σχεδιασμού, των διαδικασιών και των σταδίων της κλινικής δοκιμής.

**6.4.3.** Μία περιγραφή των μέτρων που ελήφθησαν για την ελαχιστοποίηση, αποφυγή προκατάληψης (bias), όπως:

(α) Τυχαιοποίηση

(β) Τυφλοποίηση

**6.4.4.** Μία περιγραφή της θεραπείας της κλινικής δοκιμής και της δοσολογίας και του δοσολογικού σχήματος του υπό έρευνα προϊόντος. Επίσης περιλαμβάνουν μια περιγραφή της μορφής δοσολογίας, της συσκευασίας, και της επισήμανσης του υπό έρευνα προϊόντος.

**6.4.5.** Την αναμενόμενη διάρκεια της συμμετοχής του ασθενή, και μια περιγραφή της ακολουθίας και της διάρκειας όλων των περιόδων της κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένης της περαιτέρω παρακολούθησης (follow-up), εάν υπάρχει.

**6.4.6.** Μία περιγραφή των «κανόνων διακοπής» ή «κριτηρίων διακοπής» για τον κάθε ασθενή, τα μέρη της κλινικής δοκιμής και ολόκληρη τη δοκιμή.

**6.4.7.** Τις διαδικασίες λογοδοσίας για το υπό έρευνα προϊόν, συμπεριλαμβανομένου και του εικονικού φαρμάκου και του συγκριτικού προϊόντος, εάν υπάρχουν.

**6.4.8.** Τη συντήρηση των κωδικών τυχαιοποίησης θεραπείας της κλινικής δοκιμής και των διαδικασιών για το σπάσιμο των κωδικών.

**6.4.9.** Την ταυτοποίηση των οποιωνδήποτε δεδομένων που πρέπει να καταχωρούνται απευθείας στα CRFs (δηλαδή, κανένα προηγούμενο γραπτό ή ηλεκτρονικό αρχείο των δεδομένων), και πρέπει να θεωρούνται πηγαία δεδομένα.

**6.5.** *Επιλογή και απόσυρση των ασθενών*

**6.5.1.** Κριτήρια ένταξης ασθενή.

**6.5.2.** Κριτήρια αποκλεισμού ασθενή.

**6.5.3.** Κριτήρια απόσυρσης ασθενή (δλδ. τερματισμός θεραπείας με το υπό έρευνα προϊόν θεραπείας κλινικής δοκιμής) και διαδικασίες που καθορίζουν:

(α) Πότε και πώς αποσύρονται ασθενείς από την κλινική δοκιμή, την θεραπεία του υπό έρευνα προϊόντος.

(β) Το είδος των δεδομένων και η χρονική στιγμή που πρέπει να συλλέγονται για τους αποσυρθέντες ασθενείς.

(γ) Εάν και πώς οι ασθενείς πρέπει να αντικατασταθούν.

(δ) Η περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών που αποσύρονται από τη θεραπεία με το υπό έρευνα προϊόν, θεραπεία κλινικής δοκιμής.

#### **6.6.    *Θεραπεία ασθενών***

**6.6.1.** Η θεραπεία που πρόκειται να χορηγηθεί, συμπεριλαμβανομένου του ονόματος του προϊόντος, οι δόσεις, τα δοσολογικά σχήματα, η οδός, τρόπος χορήγησης, και η περίοδος θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της περιόδου περαιτέρω παρακολούθησης των ασθενών για κάθε θεραπεία του υπό έρευνα προϊόντος, ομάδα θεραπείας κλινικής δοκιμής, σκέλος της κλινικής δοκιμής.

**6.6.2.** Η φαρμακευτική αγωγή - θεραπεία που επιτρέπεται (συμπεριλαμβανομένης φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) και δεν επιτρέπεται πριν και κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής.

6.6.3 Διαδικασίες για την παρακολούθηση της συμμόρφωσης ασθενών.

#### **6.7.    *Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας***

**6.7.1.** Καθορισμός των παραμέτρων αποτελεσματικότητας.

**6.7.2.** Μέθοδοι και χρονοδιάγραμμα για την αξιολόγηση, καταγραφή και ανάλυση των παραμέτρων αποτελεσματικότητας.

#### **6.8.    *Αξιολόγηση της ασφαλείας***

**6.8.1.** Καθορισμός των παραμέτρων ασφαλείας.

**6.8.2.** Οι μέθοδοι και το χρονοδιάγραμμα για την αξιολόγηση, καταγραφή και ανάλυση των παραμέτρων ασφαλείας.

**6.8.3.** Διαδικασίες για την δημιουργία αναφορών και για την καταγραφή και την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών και παρεμπιπτούσων ασθενειών.

**6.8.4.** Το είδος και η διάρκεια της περαιτέρω παρακολούθησης των ασθενών μετά από ανεπιθύμητα συμβάντα.

#### **6.9.    *Στατιστικά στοιχεία***

**6.9.1.** Περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν,

συμπεριλαμβανομένου του χρονοδιαγράμματος για (κάθε) σχεδιαζόμενη ενδιάμεση ανάλυση.

**6.9.2.** Ο αριθμός των ασθενών που προγραμματίζεται να λάβει μέρος. Σε πολυκεντρικές μελέτες, ο αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών που προβλέπεται για κάθε ερευνητικό κέντρο πρέπει να προσδιορίζεται. Λόγος για την επιλογή του μεγέθους του δείγματος, συμπεριλαμβανομένων σκέψεων (ή υπολογισμών) σχετικά με τη δύναμη της κλινικής δοκιμής και την κλινική αιτιολόγηση.

**6.9.3.** Το επίπεδο σημαντικότητας που θα χρησιμοποιηθεί.

**6.9.4.** Κριτήρια για τον τερματισμό της κλινικής δοκιμής.

**6.9.5.** Διαδικασία για τον καταλογισμό δεδομένων που λείπουν, αχρησιμοποίητων και ψευδών δεδομένων.

**6.9.6.** Διαδικασίες για την αναφορά (κάθε) απόκλισης από το αρχικό στατιστικό σχέδιο (κάθε) απόκλισης από το αρχικό στατιστικό σχέδιο θα πρέπει να περιγράφεται και να αιτιολογείται στο πρωτόκολλο και στην τελική αναφορά, ανάλογα με την περίπτωση.

**6.9.7.** Η επιλογή των ασθενών που θα περιλαμβάνονται στις αναλύσεις (π.χ. όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς, όλοι οι επιλέξιμοι ασθενείς, αξιολογήσιμοι ασθενείς).

**6.10.** *Άμεση πρόσβαση στα δεδομένα πηγαία έγγραφα*

Ο χορηγός θα πρέπει να διασφαλίσει ότι καθορίζεται στο πρωτόκολλο ή σε άλλη γραπτή συμφωνία ότι ο ερευνητής του ιδρύματος θα επιτρέψει την σχετιζόμενη με την κλινική δοκιμή επιτήρηση, τους ελέγχους, την αναθεώρηση του IRB / IEC, και τις επιθεωρήσεις από τις ρυθμιστικές αρχές, παρέχοντας άμεση πρόσβαση στα δεδομένα πηγαία έγγραφα.

**6.11.** *Έλεγχος ποιότητας και διασφάλιση ποιότητας*

**6.12.** *Δεοντολογία*

Περιγραφή ζητημάτων δεοντολογίας που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή.

**6.13.** *Χειρισμός δεδομένων και τήρηση αρχείων*

**6.14.** *Χρηματοδότηση και ασφάλιση*

Χρηματοδότηση και ασφάλιση εάν δεν αναφέρεται σε ξεχωριστή συμφωνία.

**6.15.** *Πολιτική δημοσίευσης*

Πολιτική δημοσίευσης, εάν δεν αναφέρεται σε ξεχωριστή συμφωνία.

## **6.16. Συμπληρώματα**

(Σημείωση: Επειδή το πρωτόκολλο και η έκθεση κλινικής δοκιμής / μελέτης είναι στενά συνδεδεμένες, άλλες σχετικές πληροφορίες μπορούν να βρεθούν στην ICH Κατευθυντήρια Γραμμή για τη Δομή και το Περιεχόμενο Εκθέσεων Κλινικής Δοκιμής.)

## **7. Εγχειρίδιο ερευνητή (IB)**

### **7.1. Εισαγωγή**

Το Εγχειρίδιο του Ερευνητή (IB) είναι μια συλλογή των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων για το υπό έρευνα προϊόν που είναι χρήσιμα για τη μελέτη του προϊόντος σε ανθρώπους. Σκοπός του είναι να παράσχει στους ερευνητές και άλλους που εμπλέκονται στην κλινική δοκιμή τις πληροφορίες που διευκολύνουν την κατανόηση για το σκεπτικό της, και τη συμμόρφωση τους με πολλά κύρια χαρακτηριστικά του πρωτοκόλλου, όπως η δόση, η συχνότητα, το μεσοδιάστημα χορήγησης, οι μέθοδοι χορήγησης και διαδικασίες παρακολούθησης της ασφάλειας. Το IB παρέχει επίσης πληροφορίες για την υποστήριξη της κλινικής διαχείρισης των ασθενών της κλινικής δοκιμής κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής. Οι πληροφορίες πρέπει να παρουσιάζονται σε μία συνοπτική, απλή, αντικειμενική, ισορροπημένη, και μη διαφημιστική μορφή που επιτρέπει σε έναν κλινικό γιατρό, ή πιθανό ερευνητή, να τις καταλάβει και να κάνει τη δική του αμερόληπτη αξιολόγηση του κινδύνου - οφέλους της καταλληλότητας της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής. Για το λόγο αυτό, ένα ιατρικά εξειδικευμένο άτομο θα πρέπει γενικά να συμμετέχει στην επεξεργασία ενός IB, αλλά το περιεχόμενο του IB θα πρέπει να εγκριθεί από τους επιστημονικούς κλάδους που παρήγαγαν τα περιγραφόμενα δεδομένα.

Αυτή η κατευθυντήρια γραμμή σκιαγραφεί τις ελάχιστες πληροφορίες που πρέπει να περιλαμβάνονται σε ένα IB και παρέχει προτάσεις για τη δομή του. Αναμένεται ότι ο τύπος και η έκταση των διαθέσιμων πληροφοριών θα ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης του υπό έρευνα προϊόντος. Εάν το υπό έρευνα προϊόν κυκλοφορεί στο εμπόριο και η φαρμακολογία του είναι ευρέως κατανοητή από επαγγελματίες ιατρούς, μπορεί να μην είναι απαραίτητο ένα εκτενές IB. Όπου επιτρέπεται από τις ρυθμιστικές αρχές, ένα βασικό ενημερωτικό εγχειρίδιο του προϊόντος, το φύλλο οδηγιών χρήσης ή η επισήμανση μπορεί να είναι μια κατάλληλη εναλλακτική λύση, υπό την προϋπόθεση ότι περιλαμβάνει τις τρέχουσες, ολοκληρωμένες και λεπτομερείς πληροφορίες για όλες τις πτυχές του υπό έρευνα προϊόντος που μπορεί να έχουν σημασία για τον ερευνητή. Αν ένα προϊόν που κυκλοφορεί μελετάται για μια νέα χρήση (δλδ. μια νέα ένδειξη), πρέπει να προετοιμαστεί ένα IB ειδικά για αυτή τη νέα χρήση. Το IB θα πρέπει να ανασκοπείται τουλάχιστον σε ετήσια βάση και να αναθεωρείται, εφόσον είναι απαραίτητο σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες

του χορηγού. Συχνότερη αναθεώρηση μπορεί να είναι απαραίτητη ανάλογα με το στάδιο της ανάπτυξης και της δημιουργία νέων σχετικών πληροφοριών. Ωστόσο, σύμφωνα με την Ορθή Κλινική Πρακτική, οι σχετικές νέες πληροφορίες μπορούν να είναι τόσο σημαντικές ώστε να πρέπει να κοινοποιούνται στους ερευνητές, και, ενδεχομένως, στο Συμβούλιο Θεσμικού Ελέγχου (IRB) / στις Ανεξάρτητες Επιτροπές Δεοντολογίας (IEC) και στις ρυθμιστικές αρχές πριν να συμπεριληφθούν σε ένα αναθεωρημένο IB.

Σε γενικές γραμμές, ο χορηγός είναι υπεύθυνος για τη διασφάλιση ότι ένα ενημερωμένο IB είναι στη διάθεση του ερευνητή και οι ερευνητές έχουν την ευθύνη για την παροχή ενημερωμένων IB στα υπεύθυνα IRBs / IECs. Στην περίπτωση κλινικής δοκιμής που χρηματοδοτείται από ερευνητή, ο χορηγός-ερευνητής πρέπει να καθορίσει αν ένα εγχειρίδιο είναι διαθέσιμο από τον εμπορικό παρασκευαστή. Εάν το υπό έρευνα προϊόν παρέχεται από τον χορηγό-ερευνητή, τότε αυτός θα πρέπει να παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες στο προσωπικό της κλινικής δοκιμής. Σε περιπτώσεις όπου η προετοιμασία ενός επισήμου IB είναι ανέφικτη, ο χορηγός-ερευνητής θα πρέπει να παρέχει, ως υποκατάστατο, μια εκτεταμένη ενότητα γενικών πληροφοριών στο πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής το οποίο θα περιέχει τις ελάχιστες τρέχουσες πληροφορίες που περιγράφονται στην παρούσα κατευθυντήρια γραμμή.

## **7.2. Γενικές παρατηρήσεις**

Το IB θα πρέπει να περιλαμβάνει:

### **7.2.1. Τίτλος σελίδας**

Αυτός θα πρέπει να αναφέρει το όνομα του χορηγού, την ταυτότητα του κάθε υπό έρευνα προϊόντος (δλδ. αριθμός έρευνας, χημικό ή εγκριθείσα γενική ονομασία και εμπορική ονομασία, όπου είναι νομίμως αποδεκτό και επιθυμητό από τον χορηγό), και την ημερομηνία κυκλοφορίας. Προτείνεται επίσης να παρέχονται ένας αριθμός έκδοσης, και μια αναφορά στον αριθμό και την ημερομηνία της έκδοσης την οποία αντικαθιστά. Ένα παράδειγμα δίνεται στο προσάρτημα 1.

### **7.2.2. Δήλωση εμπιστευτικότητας**

Ο χορηγός μπορεί να επιθυμεί να συμπεριλάβει μια δήλωση δίνοντας εντολή στον ερευνητή και στους παραλήπτες να αντιμετωπίσουν το IB ως εμπιστευτικό έγγραφο για την αποκλειστική πληροφόρηση και τη χρήση του από την ομάδα του ερευνητή και το IRB / IEC.

## **7.3. Περιεχόμενο του εγχειριδίου του ερευνητή**

Το IB πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα τμήματα, το καθένα με βιβλιογραφικές αναφορές,



κατά περίπτωση:

#### *7.3.1. Πίνακας περιεχομένων*

Ένα παράδειγμα του πίνακα περιεχομένων δίνεται στο προσάρτημα 2.

#### *7.3.2. Σύνοψη*

Πρέπει να δίνεται μία σύντομη σύνοψη (κατά προτίμηση που δεν υπερβαίνει τις δύο σελίδες), τονίζοντας τις σημαντικές φυσικές, χημικές, φαρμακευτικές, φαρμακολογικές, τοξικολογικές, φαρμακοκινητικές, μεταβολικές και κλινικές διαθέσιμες πληροφορίες που είναι σχετικές με το στάδιο της κλινικής ανάπτυξης του υπό έρευνα προϊόντος.

#### *7.3.3. Εισαγωγή*

Πρέπει να παρέχεται μία σύντομη εισαγωγική δήλωση που περιέχει τη χημική ονομασία (και τη γενική και εμπορική ονομασία όταν εγκριθεί) του υπό έρευνα προϊόντος, όλων των ενεργών συστατικών, την φαρμακολογική κατηγορία του υπό έρευνα προϊόντος και της αναμενόμενης θέσης εντός αυτής της κατηγορίας (π.χ. πλεονεκτήματα), το σκεπτικό για την εκτέλεση της έρευνας με το υπό έρευνα προϊόν, και την αναμενόμενη προφυλακτική, θεραπευτική, ή διαγνωστική ένδειξη. Τέλος, η εισαγωγική δήλωση θα πρέπει να παρέχει τη γενική προσέγγιση που πρέπει να ακολουθείται κατά την αξιολόγηση του υπό έρευνα προϊόντος.

#### *7.3.4. Φυσικές, χημικές και φαρμακευτικές ιδιότητες και σύνθεση*

Θα πρέπει να παρέχεται μία περιγραφή για την ουσία του υπό έρευνα προϊόντος (συμπεριλαμβανομένης της χημικής και της δομικής σύνθεσης, και θα πρέπει να δοθεί μια σύντομη περίληψη των σχετικών φυσικών, χημικών, και φαρμακευτικών ιδιοτήτων.

Για να καταστεί δυνατή η λήψη κατάλληλων μέτρων ασφαλείας κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής, η περιγραφή της σύνθεσης (φόρμουλα) που θα χρησιμοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένων των εκδόχων, θα πρέπει να παρέχονται και να δικαιολογείται εφόσον είναι κλινικά σημαντική. Οδηγίες για την αποθήκευση και το χειρισμό της μορφής δοσολογίας θα πρέπει να επίσης να δοθούν.

Οποιοσδήποτε δομικές ομοιότητες με άλλες γνωστές ενώσεις θα πρέπει να αναφέρονται.

#### *7.3.5. Μη κλινικές μελέτες*

##### *Εισαγωγή:*

Τα αποτελέσματα όλων των σχετικών μη κλινικών φαρμακολογικών, τοξικολογικών, φαρμακοκινητικών μελετών και μελετών μεταβολισμού του υπό έρευνα προϊόντος θα πρέπει να

παρέχονται σε περιληπτική μορφή. Αυτή η σύνοψη θα πρέπει να αντιμετωπίζει τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε, τα αποτελέσματα, και μια συζήτηση για την σημασία των ευρημάτων στις υπό έρευνα θεραπευτικές και πιθανά δυσμενείς και ακούσιες επιπτώσεις στον άνθρωπο.

Οι πληροφορίες που παρέχονται μπορεί να περιλαμβάνουν τις ακόλουθες, ανάλογα με την περίπτωση, εφόσον είναι γνωστές και διαθέσιμες:

- Τα είδη που δοκιμάστηκαν
- Τον αριθμό και το φύλο των ζώων σε κάθε ομάδα
- Τη δόση μονάδας (π.χ. χιλιοστόγραμμα / χιλιόγραμμα (mg / kg))
- Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων
- Την οδό χορήγησης
- Τη διάρκεια της δόσης
- Πληροφορίες για συστηματική κατανομή
- Τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την έκθεση
- Τα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων των εξής στοιχείων:
  - Φύση και συχνότητα των φαρμακολογικών ή τοξικών επιδράσεων
  - Σοβαρότητα ή ένταση των φαρμακολογικών ή τοξικών επιδράσεων
  - Χρόνος μέχρι την έναρξη των επιδράσεων
  - Αναστρεψιμότητα των επιδράσεων
  - Διάρκεια των επιδράσεων
  - Απόκριση στη δόση

Όπου είναι δυνατόν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μορφές πίνακα ή καταλόγων για να ενισχύεται η σαφήνεια της παρουσίασης.

Οι παρακάτω ενότητες θα πρέπει να συζητούν τα πιο σημαντικά ευρήματα από τις μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της απόκρισης δόσης των παρατηρούμενων επιδράσεων, τη συνάφεια για τον άνθρωπο, καθώς και οποιεσδήποτε πτυχές που πρέπει να μελετηθούν σε ανθρώπους. Αν υφίστανται, τα ευρήματα της αποτελεσματικής και μη τοξικής δόσης στα ίδια είδη ζώων θα πρέπει να συγκριθεί (δλδ. ο θεραπευτικός δείκτης θα πρέπει να συζητηθεί). Θα πρέπει να γίνει αναφορά στη συνάφεια των πληροφοριών αυτών με την προτεινόμενη ανθρώπινη δοσολογία. Όποτε είναι

δυνατόν, οι συγκρίσεις θα πρέπει να γίνονται με τη μορφή επιπέδων αίματος / ιστό παρά mg / kg.

*(α) Μη Κλινική Φαρμακολογία*

Θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται μια σύνοψη των φαρμακολογικών πτυχών του υπό έρευνα προϊόντος και, όπου ενδείκνυται, οι σημαντικοί μεταβολίτες του που μελετήθηκαν σε ζώα. Μία τέτοια περίληψη θα πρέπει να περιλαμβάνει μελέτες που αξιολογούν τη δυνητική θεραπευτική δράση (π.χ. μοντέλα αποτελεσματικότητας, σύνδεση υποδοχέα, και ειδικότητα), καθώς και αυτές που αξιολογούν την ασφάλεια (π.χ. ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση φαρμακολογικών δράσεων, εκτός από την/τις προβλεπόμενη θεραπευτική επιδράσεις).

*(β) Φαρμακοκινητική και Μεταβολισμός Προϊόντων σε Ζώα*

Θα πρέπει να δοθεί μία σύνοψη των φαρμακοκινητικών και βιολογικών μετασχηματισμών και της κατανομής του υπό έρευνα προϊόντος σε όλα τα είδη που μελετήθηκαν. Η συζήτηση των ευρημάτων θα πρέπει να αντιμετωπίσει την απορρόφηση και την τοπική και συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του υπό έρευνα προϊόντος και των μεταβολιτών του και τη σχέση τους με τα φαρμακολογικά και τοξικολογικά ευρήματα στα ζωικά είδη.

*(γ) Τοξικολογία*

Θα πρέπει να περιγραφθεί μία σύνοψη των τοξικολογικών επιδράσεων στις σχετικές μελέτες που διεξήχθησαν σε διάφορα ζωικά είδη με τους ακόλουθους τίτλους όπου ενδείκνυται:

- Απλή δόση
- Επαναλαμβανόμενη δόση
- Καρκινογένεση
- Ειδικές μελέτες (π.χ. Ερεθισμός και ευαισθητοποίηση)
- Τοξικότητα για την αναπαραγωγή
- Γονοτοξικότητα (μεταλλαξιγένεση)

**7.3.6. Επιπτώσεις στον άνθρωπο**

*Εισαγωγή:*

Θα πρέπει να διεξαχθεί μία ενδελεχής συζήτηση των γνωστών επιδράσεων του υπό έρευνα προϊόντος στους ανθρώπους, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με τη φαρμακοκινητική, το μεταβολισμό, την φαρμακοδυναμική, απόκριση στη δόση, την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, και άλλες φαρμακολογικές δράσεις. Όπου είναι δυνατόν, θα πρέπει να

παρέχεται μια σύνοψη της κάθε ολοκληρωμένης κλινικής δοκιμής. Θα πρέπει επίσης να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της οποιαδήποτε χρήση του υπό έρευνα προϊόντος εκτός αυτών από κλινικές δοκιμές, όπως από την εμπειρία κατά τη διάρκεια του μάρκετινγκ.

*(α) Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός προϊόντος στον άνθρωπο*

- Θα πρέπει να παρουσιαστεί μία περίληψη των πληροφοριών σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του υπό έρευνα προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των εξής, εφόσον υπάρχουν:
- Φαρμακοκινητική (συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού, ανάλογα με την περίπτωση, και της απορρόφησης, δέσμευση της πρωτεΐνης του πλάσματος, διανομή, και εξάλειψη).
- Βιοδιαθεσιμότητα του υπό έρευνα προϊόντος (απόλυτη, όπου είναι δυνατόν, και σχετική) χρησιμοποιώντας μια μορφή δοσολογίας αναφορά.
- Υποομάδες του πληθυσμού (π.χ. φύλο, ηλικία, και διαταραχή της λειτουργίας των οργάνων)
- Αλληλεπιδράσεις (π.χ. αλληλεπιδράσεις προϊόντος με προϊόν και επιδράσεις της τροφής).
- Άλλα φαρμακοκινητικά δεδομένα (π.χ. αποτελέσματα μελετών πληθυσμού που εκτελούνται εντός κλινικής μελέτης).

*(β) Ασφάλεια και Αποτελεσματικότητα*

Θα πρέπει να παρέχεται μια σύνοψη των πληροφοριών σχετικά με το υπό έρευνα προϊόν (συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών, ανάλογα με την περίπτωση) την ασφάλεια, την φαρμακοδυναμική, την αποτελεσματικότητα, και την απόκριση δόσης που ελήφθησαν από προηγούμενες μελέτες σε ανθρώπους (υγιείς εθελοντές και ασθενείς). Οι συνέπειες αυτών των πληροφοριών θα πρέπει να συζητηθούν. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες έχει ολοκληρωθεί μια σειρά από κλινικές δοκιμές, η χρήση των περιλήψεων της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας σε πολλαπλές μελέτες με ενδείξεις σε υποομάδες μπορεί να παρέχει μία σαφή παρουσίαση των δεδομένων. Πινακοποιημένες συνοψίσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου για όλες τις κλινικές δοκιμές (συμπεριλαμβανομένων εκείνων για όλα τα μελετημένες ενδείξεις) θα ήταν χρήσιμες. Σπουδαίες διαφορές σε πρότυπα - περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου σε ενδείξεις ή υποομάδες θα πρέπει να συζητηθεί.

Το IB θα πρέπει να παρέχει μια περιγραφή των πιθανών κινδύνων και ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου που αναμένεται βάσει προηγούμενων εμπειριών με το υπό έρευνα προϊόν και με συναφή προϊόντα. Θα πρέπει επίσης να παρέχεται μία περιγραφή των προφυλάξεων ή της ειδικής παρακολούθησης που θα πρέπει να γίνει ως μέρος της υπό έρευνα χρήσης του προϊόντος.

#### *(γ) Εμπειρία από την κυκλοφορία*

Το IB πρέπει να προσδιορίζει τις χώρες όπου το υπό έρευνα προϊόν έχει κυκλοφορήσει στην αγορά ή έχει εγκριθεί. Κάθε σημαντική πληροφορία που προκύπτει από τη χρήση κατά την κυκλοφορία του θα πρέπει να συνοψίζεται (π.χ. φαρμακοτεχνικές μορφές, δοσολογίες, οδοί χορήγησης, και ανεπιθύμητες ενέργειες από το προϊόν). Το IB πρέπει επίσης να αναφέρει όλες τις χώρες όπου το υπό έρευνα προϊόν δεν έλαβε άδεια κυκλοφορίας ή αποσύρθηκε από την αγορά.

#### **7.3.7. Σύνοψη δεδομένων και καθοδήγηση για τον ερευνητή**

Η ενότητα αυτή θα πρέπει να παρέχει μια γενική συζήτηση των μη κλινικών και κλινικών δεδομένων, και θα πρέπει να συνοψίζει τις πληροφορίες από διάφορες πηγές σχετικά με διάφορες πτυχές του υπό έρευνα προϊόντος/νων, όπου είναι δυνατόν. Με τον τρόπο αυτό, ο ερευνητής μπορεί να λαμβάνει την πιο κατατοπιστική ερμηνεία των διαθέσιμων δεδομένων και μια εκτίμηση των επιπτώσεων των πληροφοριών για μελλοντικές κλινικές δοκιμές.

Ανάλογα με την περίπτωση, οι δημοσιευμένες εκθέσεις σχετικά με συναφή προϊόντα θα πρέπει να συζητούνται. Αυτό θα μπορούσε να βοηθήσει τον ερευνητή να προβλέψει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ή άλλα προβλήματα στις κλινικές δοκιμές.

**Ο γενικός στόχος αυτής της ενότητας αυτής είναι να παρέχει στον ερευνητή μια σαφή κατανόηση των πιθανών κινδύνων και των ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και των ειδικών εξετάσεων, παρατηρήσεων και προφυλάξεων που μπορεί να απαιτούνται για μια κλινική δοκιμή. Αυτή η κατανόηση θα πρέπει να βασίζεται στις διαθέσιμες φυσικές, χημικές, φαρμακευτικές, φαρμακολογικές, τοξικολογικές και κλινικές πληροφορίες του υπό έρευνα προϊόντος. Θα πρέπει επίσης να παρέχεται καθοδήγηση στον κλινικό ερευνητή για την αναγνώριση και την αντιμετώπιση πιθανής υπερδοσολογίας και ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου που βασίζεται στην προηγούμενη ανθρώπινη εμπειρία και στη φαρμακολογία του υπό έρευνα προϊόντος.**

#### **7.4. Προσάρτημα 1**

**ΤΙΤΛΟΣ ΣΕΛΙΔΑΣ (Παράδειγμα)**

**ΟΝΟΜΑ ΧΟΡΗΓΟΥ**

**Προϊόν:**

**Αριθμός έρευνας:**

**Όνομα/τα:** Χημικό, Γενικό (αν εγκριθεί)

Εμπορική Επωνυμία (εάν είναι νομικά επιτρεπτό και επιθυμητό από τον χορηγό)

#### **ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ ΕΡΕΥΝΗΤΗ**

Αριθμός έκδοσης:

Ημερομηνία κυκλοφορίας:

Αντικαθιστά τον προηγούμενο αριθμό έκδοσης:

Ημερομηνία:

## 7.5. Προσάρτημα 2

### ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΤΟΥ ΦΥΛΛΑΔΙΟΥ ΤΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΗ (Παράδειγμα)

-	Δήλωση	εμπιστευτικότητας	(προαιρετικό)
.....			
-	Σελίδα	υπογραφής	(προαιρετικό)
.....			
1	Περιεχόμενα		
.....			
2	Περίληψη		
.....			
3	Εισαγωγή		
.....			
4	Φυσικές, χημικές, και φαρμακευτικές ιδιότητες και σύνθεση .....		
5	Μη	κλινικές	μελέτες
.....			
5.1	Μη	κλινική	φαρμακολογία .....
.....			
5.2	Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός προϊόντος σε ζώα .....		
5.3	Τοξικολογία .....		
.....			
6	Επιδράσεις	στους	ανθρώπους
.....			
6.1	Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός προϊόντος στον άνθρωπο .....		
6.2	Ασφάλεια	και	αποτελεσματικότητα
.....			
6.3	Εμπειρία		μάρκετινγκ
.....			

Σημείωση: Βιβλιογραφικές αναφορές σε 1. Δημοσιεύσεις

2. Αναφορές

Οι βιβλιογραφικές αυτές αναφορές θα πρέπει να βρίσκονται στο τέλος κάθε κεφαλαίου.

Παραρτήματα (αν υπάρχουν)

## **8. Βασικά έγγραφα για την διεξαγωγή μίας κλινικής δοκιμής**

### **8.1. Εισαγωγή**

Βασικά έγγραφα είναι τα έγγραφα που ατομικά και συλλογικά επιτρέπουν την αξιολόγηση της διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής και την ποιότητα των παραχθέντων δεδομένων. Τα έγγραφα αυτά χρησιμεύουν για να καταδειχθεί η συμμόρφωση του ερευνητή, του χορηγού και του επιτηρητή με τα πρότυπα της Ορθής Κλινικής Πρακτικής και με όλες τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις.

Τα βασικά έγγραφα χρησιμεύουν επίσης για μια σειρά από άλλους σημαντικούς σκοπούς. Η αρχειοθέτηση των βασικών εγγράφων στις εγκαταστάσεις του ερευνητή του ιδρύματος και του χορηγού εγκαίρως μπορεί να βοηθήσει σε μεγάλο βαθμό στην επιτυχή διαχείριση της κλινικής δοκιμής από τον ερευνητή, τον χορηγό και τον επιτηρητή. Αυτά τα έγγραφα είναι επίσης εκείνα που συνήθως ελέγχονται από την υπηρεσία ανεξάρτητου ελέγχου του χορηγού και επιθεωρούνται από τις ρυθμιστικές αρχές ως μέρος της διαδικασίας επιβεβαίωσης της εγκυρότητας της διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής και της ακεραιότητας των δεδομένων που συλλέγονται.

Ακολουθεί ο ελάχιστος κατάλογος των βασικών εγγράφων που έχει αναπτυχθεί. Τα διάφορα έγγραφα χωρίζονται σε τρία τμήματα σύμφωνα με το στάδιο της κλινικής δοκιμής κατά την οποία κανονικά δημιουργούνται: 1) πριν αρχίσει η κλινική φάση της κλινικής δοκιμής, 2) κατά τη διάρκεια της κλινικής διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής, και 3) μετά την ολοκλήρωση ή τον τερματισμό της κλινικής δοκιμής. Δίνεται μία περιγραφή του σκοπού κάθε εγγράφου, και αν πρέπει να αρχειοθετηθεί στα αρχεία του ερευνητή ή τα αρχεία του χορηγού, ή και τα δύο. Είναι αποδεκτό να συνδυαστούν ορισμένα από τα έγγραφα, υπό την προϋπόθεση ότι τα μεμονωμένα στοιχεία είναι εύκολα αναγνωρίσιμα.

Ο κύριος φάκελος της κλινικής δοκιμής (trial master file) θα πρέπει να δημιουργείται κατά την έναρξη της κλινικής δοκιμής, τόσο στις εγκαταστάσεις του ερευνητή του ιδρύματος όσο και



του χορηγού. Το τελικό κλείσιμο της κλινικής δοκιμής μπορεί να γίνει μόνο όταν ο επιτηρητής έχει εξετάσει τόσο τα αρχεία του ερευνητή όσο και τα αρχεία του χορηγού και επιβεβαιώσει ότι όλα τα απαραίτητα έγγραφα βρίσκονται στα κατάλληλα αρχεία.

Οποιαδήποτε ή όλα τα έγγραφα που αναφέρονται στην παρούσα κατευθυντήρια γραμμή μπορεί να υπόκεινται σε, και θα πρέπει να είναι διαθέσιμα για, έλεγχο από τον επιτηρητή του χορηγού και για επιθεώρηση από τις ρυθμιστικές αρχές.

## **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

Ο χορηγός και ο ερευνητής του ιδρύματος θα πρέπει να διατηρούν ένα αρχείο με τις θέσεις των αντίστοιχων βασικών εγγράφων τους, συμπεριλαμβανομένων των πηγαίων εγγράφων. Το σύστημα αποθήκευσης που θα χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής και για αρχειοθέτηση (ανεξάρτητα από τον τύπο των μέσων που χρησιμοποιούνται) θα πρέπει να προβλέπει την ταυτοποίηση, το ιστορικό έκδοσης, την αναζήτηση και ανάκτηση των εγγράφων

Τα βασικά έγγραφα για την κλινική δοκιμή θα πρέπει να συμπληρώνονται ή να μπορεί να μειωθούν όταν αυτό δικαιολογείται (πριν την έναρξη της διαδικασίας της κλινικής δοκιμής) με βάση τη σημασία και την σχετικότητα των συγκεκριμένων εγγράφων στην κλινική δοκιμή.

Ο χορηγός θα πρέπει να διασφαλίσει ότι ο ερευνητής έχει τον έλεγχο και συνεχή πρόσβαση στα δεδομένα CRF που αναφέρονται στον χορηγό. Ο χορηγός δεν θα πρέπει να έχει τον αποκλειστικό έλεγχο των δεδομένων αυτών.

Όταν ένα αντίγραφο χρησιμοποιείται για να αντικαταστήσει ένα πρωτότυπο έγγραφο (π.χ. πηγαία έγγραφα, CRF), το αντίγραφο θα πρέπει να πληροί τις απαιτήσεις για τα επικυρωμένα αντίγραφα.

Ο ερευνητής θα πρέπει να έχει τον έλεγχο όλων των βασικών εγγράφων και αρχείων που δημιουργούνται από στο ίδρυμα του πριν, κατά τη διάρκεια, και μετά την κλινική δοκιμή.

### **8.2. *Πριν αρχίσει η κλινική φάση της δοκιμής***

Κατά το στάδιο του σχεδιασμού τα ακόλουθα έγγραφα θα πρέπει να δημιουργηθούν και να βρίσκονται στο αρχείο πριν η κλινική δοκιμή αρχίσει επισήμως.

	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
8.2.1	ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ ΕΡΕΥΝΗΤΗ	Για να τεκμηριώσει ότι οι σχετικές και ισχύουσες επιστημονικές πληροφορίες σχετικά με το υπό έρευνα προϊόν έχουν παρασχεθεί στον ερευνητή	X	X
8.2.2	ΥΠΟΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ, ΚΑΙ ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΦΥΛΛΟΥ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΗ CRF)	Για να τεκμηριώσει τη συμφωνία του ερευνητή και του χορηγού με το πρωτόκολλο / τις τροποποιήσεις και το CRF	X	X
8.2.3	ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΔΟΘΗΚΑΝ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ - ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΚΑΤΟΠΙΝ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ (συμπεριλαμβανομένων όλων των εφαρμοστέων μεταφράσεων)	Για να τεκμηριώσει την συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης	X	X
	- ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΑΛΛΗ ΓΡΑΠΤΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ	Για να τεκμηριώσει ότι στους ασθενείς θα δοθούν κατάλληλες γραπτές πληροφορίες (περιεχόμενο και διατύπωση) για να υποστηρίξουν την ικανότητά τους να δώσουν πλήρη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης	X	X
	- ΔΙΑΦΗΜΙΣΗ ΓΙΑ ΠΡΟΣΕΛΚΥΣΗ ΑΣΘΕΝΗ (αν χρησιμοποιείται)	Για να τεκμηριώσει ότι τα μέτρα προσέλκυσης είναι κατάλληλα και όχι καταναγκαστικά	X	
8.2.4	ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	Για να τεκμηριώσει την οικονομική συμφωνία μεταξύ ερευνητή του ιδρύματος και του χορηγού της κλινικής δοκιμής	X	X
8.2.5	ΔΗΛΩΣΗ ΑΣΦΑΛΙΣΗΣ (Όπου απαιτείται)	Για να τεκμηριώσει ότι θα είναι διαθέσιμη αποζημίωση στον ασθενή για βλάβες που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή	X	X

	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
8.2.6	ΥΠΟΓΕΓΡΑΜΜΕΝΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΩΝ ΜΕΡΩΝ, π.χ.: - ερευνητής, ίδρυμα και χορηγός - ερευνητής, ίδρυμα και CRO	Για να τεκμηριώσει συμφωνίες	X X	X X (όπου απαιτείται)
	- χορηγός και CRO - ερευνητής, ίδρυμα και αρχές (όπου απαιτείται)		X	X X
8.2.7	ΧΡΟΝΟΛΟΓΗΜΕΝΗ, ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΕΓΚΡΙΣΗ/ΘΕΤΙΚΗ ΓΝΩΜΟΔΟΤΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΘΕΣΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ (IRB) / ΤΗΣ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ (IEC) ΤΩΝ ΑΚΟΛΟΥΘΩΝ:  - πρωτόκολλο και τυχόν τροποποιήσεις του - CRF (κατά περίπτωση) - έντυπο/α συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης - κάθε άλλη γραπτή πληροφορία που πρέπει να παρέχεται στον ασθενή - διαφήμιση για την προσέλκυση - αποζημίωση ασθενή (αν υπάρχει) - οποιαδήποτε άλλα έγγραφα που έλαβαν έγκριση, θετική γνωμοδότηση	Για να τεκμηριώσει ότι η κλινική δοκιμή έχει αποτελέσει αντικείμενο εξέτασης του IRB / IEC και έχει λάβει την έγκριση, θετική γνωμοδότηση. Για να προσδιορίσει τον αριθμό έκδοσης και την ημερομηνία των εγγράφων	X	X
8.2.8	ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΘΕΣΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ / ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ	Για να τεκμηριώσει ότι το IRB / IEC έχει συσταθεί συμφωνία με την GCP	X	X

	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
8.2.9	ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗ/ ΕΓΚΡΙΣΗ / ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΑΠΟ ΤΙΣ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ (όπου απαιτείται)	Για να τεκμηριώσει κατάλληλα την αδειοδότηση , έγκριση, κοινοποίηση από τις ρυθμιστικές αρχές που λήφθηκαν πριν από την έναρξη της κλινικής δοκιμής σύμφωνα με τις εφαρμοστέες ρυθμιστικές απαιτήσεις	X	X
8.2.10	ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΕΓΓΡΑΦΑ ΠΟΥ ΑΠΟΔΕΙΚΝΥΟΥΝ ΤΑ ΠΡΟΣΟΝΤΑ ΤΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΗ ΚΑΙ ΤΩΝ ΥΠΟΕΡΕΥΝΗΤΩΝ	Για την τεκμηρίωση των προσόντων και καταλληλότητας για να πραγματοποιεί μελέτες και να παρέχει ιατρική παρακολούθηση των ασθενών	X	X
8.2.11	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ / ΕΥΡΟΣ/Η ΓΙΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ/ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ/ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΚΑΙ/ Ή ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ	Για την τεκμηρίωση φυσιολογικών τιμών και εύρος των εξετάσεων	X	X
8.2.12	ΙΑΤΡΙΚΕΣ / ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ/ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ/ ΔΟΚΙΜΕΣ  - πιστοποίηση ή - διαπίστευση ή - καθιερωμένος ποιοτικός έλεγχος και εξωτερική αξιολόγηση της ποιότητας ή - άλλη επικύρωση (όπου απαιτείται)	Για την τεκμηρίωση της επάρκειας των εγκαταστάσεων για την εκτέλεση των απαιτούμενων εξετάσεων, και την υποστήριξη της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων	X (όπου απαιτείται)	X
8.2.13	ΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΣΤΟΝ ΠΕΡΙΕΚΤΗ ΤΟΥ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	Για την τεκμηρίωση της συμμόρφωσης με τους ισχύοντες κανονισμούς επισήμανσης και της καταλληλότητας των οδηγιών που παρέχονται		X

	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
		στους ασθενείς		
8.2.14	ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΥΛΙΚΩΝ ΤΟΥ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ (Εφόσον δεν περιλαμβάνονται στο πρωτόκολλο ή στο Εγχειρίδιο Ερευνητή)	Για να τεκμηριώσει τις οδηγίες που απαιτούνται για να εξασφαλιστεί η ορθή αποθήκευση, συσκευασία, διανομή και διάθεση του υπό έρευνα προϊόντος και των υλικών που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή	X	X
8.2.15	ΑΡΧΕΙΑ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΠΡΟΪΟΝ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ	Για να τεκμηριώσει ημερομηνίες αποστολής, αριθμούς παρτίδας και μέθοδο αποστολής του υπό έρευνα προϊόντος και των υλικών που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή. Επιτρέπει την παρακολούθηση της παρτίδας του προϊόντος, την επανεξέταση των όρων της αποστολής, και την λογοδοσία	X	X
8.2.16	ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΟΥ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΑΠΕΣΤΑΛΘΗΚΕ	Για την τεκμηρίωση της ταυτότητας, της καθαρότητας, και της δύναμης του υπό έρευνα προϊόντος που θα χρησιμοποιηθεί στην κλινική δοκιμή		X
8.2.17	ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΑΠΟΚΩΔΙΚΟΠΟΙΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΥΦΛΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	Για να τεκμηριώσει τον τρόπο, σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, που η ταυτότητα του τυφλοποιημένου υπό έρευνα προϊόντος μπορεί να αποκαλυφθεί χωρίς να σπάσει την τυφλοποίηση για την θεραπεία των υπολοίπων ασθενών	X	X (τρίτο μέρος αν υπάρχει)

	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
8.2.18	ΚΥΡΙΟΣ ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ	Για την τεκμηρίωση της μεθόδου τυχαιοποίησης του πληθυσμού της κλινικής δοκιμής		X (τρίτο μέρος αν υπάρχει)
8.2.19	ΠΡΟ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ ΕΚΘΕΣΗ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ	Για να τεκμηριώσει ότι το ερευνητικό κέντρο είναι κατάλληλο για την κλινική δοκιμή (μπορεί να συνδυαστεί με το 8.2.20)		X
8.2.20	ΕΚΘΕΣΗ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ	Για να τεκμηριώσει ότι οι διαδικασίες της κλινικής δοκιμής εξετάστηκαν με τον ερευνητή και το προσωπικό του ερευνητή για την κλινική δοκιμή (μπορεί να συνδυαστεί με το 8.2.19)	X	X

### 8.3. Κατά τη διάρκεια της κλινικής διεξαγωγής της δοκιμής

Εκτός από την κατοχή στο αρχείο των παραπάνω εγγράφων, τα ακόλουθα αρχεία θα πρέπει να προστεθούν κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής ως απόδειξη ότι όλες οι νέες σχετικές πληροφορίες τεκμηριώνονται καθώς αυτές γίνονται διαθέσιμες.

	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
8.3.1	ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΗ	Για να τεκμηριωθεί ότι ο ερευνητής ενημερώνεται εγκαίρως ως προς τις σχετικές πληροφορίες, καθώς αυτές γίνονται διαθέσιμες	X	X
8.3.2	ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ ΣΕ:	Για την τεκμηρίωση των αναθεωρήσεων αυτών των εγγράφων που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή που θα ισχύσουν κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής	X	X

	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- πρωτόκολλο, τροποποίηση/εις και CRF έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης</li> <li>- οποιαδήποτε άλλη γραπτή πληροφορία που παρέχεται στους ασθενείς</li> <li>- διαφήμιση για την προσέλκυση ασθενών (αν χρησιμοποιείται)</li> </ul>			
8.3.3	<p>ΧΡΟΝΟΛΟΓΗΜΕΝΗ, ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΕΓΚΡΙΣΗ, ΘΕΤΙΚΗ ΓΝΩΜΟΔΟΤΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΘΕΣΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ (IRB) ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ (IEC) ΤΩΝ ΠΑΡΑΚΑΤΩ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- τροποποίηση/εις πρωτοκόλλου</li> <li>- αναθεωρήσεις των:</li> <li>- έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης</li> <li>- κάθε άλλη γραπτή πληροφορία που θα παρέχεται στον ασθενή</li> <li>- διαφήμιση για την προσέλκυση ασθενών (αν χρησιμοποιείται)</li> <li>- οποιαδήποτε άλλα έγγραφα που λαμβάνουν έγκριση, θετική γνωμοδότηση</li> <li>- συνεχή ανασκόπηση της κλινικής δοκιμής (όπου απαιτείται)</li> </ul>	Για να τεκμηριώσει ότι οι τροποποιήσεις και αναθεωρήσεις έχουν υποβληθεί σε επανεξέταση IRB / IEC και έλαβαν έγκριση, θετική γνωμοδότηση. Για να προσδιορίσει τον αριθμό έκδοσης και την ημερομηνία των εγγράφων.	X	X
8.3.4	<p>ΑΔΕΙΟΙΟΔΟΤΗΣΕΙΣ/ ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ /ΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΗΣ/ΚΩΝ ΑΡΧΗΣ/ ΩΝ ΟΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- τροποποιήσεις πρωτοκόλλου και άλλα έγγραφα</li> </ul>	Για την τεκμηρίωση της συμμόρφωσης με τις ισχύοντες ρυθμιστικές απαιτήσεις	X (όπου απαιτείται)	X
8.3.5	ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΓΙΑ ΝΕΟ ΕΡΕΥΝΗΤΗ ΚΑΙ ΥΠΟΕΡΕΥΝΗΤΗ	(βλέπε 8.2.10)	X	X

	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
8.3.6	ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΤΙΜΩΝ ΕΥΡΟΣ/Η ΓΙΑ ΙΑΤΡΙΚΟ/ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ/ ΤΕΧΝΙΚΗ/ΕΣ ΔΙΑΙΔΙΚΑΣΙΑ/ ΕΞΕΤΑΣΗ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ	Για την τεκμηρίωση των φυσιολογικών τιμών και των εύρων που αναθεωρούνται κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής (βλέπε 8.2.11)	X	X
8.3.7	ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ/ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ /ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ/ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ  - πιστοποίηση ή - διαπίστευση ή - καθιερωμένος ποιοτικός έλεγχος και εξωτερική αξιολόγηση ποιότητας ή - άλλη επικύρωση (όπου απαιτείται)	Για να τεκμηριώσει ότι οι εξετάσεις παραμένουν επαρκείς σε όλη την διάρκεια της περιόδου της κλινικής δοκιμής (βλέπε 8.2.12)	X (όπου απαιτείται)	X
8.3.8	ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ	(βλέπε 8.2.15)	X	X
8.3.9	ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΓΙΑ ΝΕΕΣ ΠΑΡΤΙΔΕΣ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ	(βλέπε 8.2.16)		X
8.3.10	ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΕΠΙΣΚΕΨΕΩΝ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ	Για την τεκμηρίωση των επισκέψεων στο ερευνητικό κέντρο και τα ευρήματά της από τον επιτηρητή		X
8.3.11	ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΕΣ ΕΚΤΟΣ ΑΠΟ ΕΠΙΣΚΕΨΕΙΣ ΣΤΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ  - επιστολές	Για την τεκμηρίωση τυχόν συμφωνιών ή σημαντικών συζητήσεων σχετικά με τη διαχείριση της κλινικής δοκιμής, τις παραβιάσεις του πρωτοκόλλου, τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, την αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΕ)	X	X (τρίτο μέρος αν υπάρχει)



	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
	- σημειώσεις συναντήσεων - σημειώσεις τηλεφωνικών κλήσεων			
8.3.12	ΥΠΟΓΕΓΡΑΜΜΕΝΑ ΕΝΤΥΠΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΚΑΤΟΠΙΝ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ	Για να τεκμηριωθεί ότι η συγκατάθεση επιτυγχάνεται σύμφωνα με την GCP και το πρωτόκολλο και χρονολογείται πριν από τη συμμετοχή του κάθε ασθενή στην κλινική δοκιμή. Επίσης για την τεκμηρίωση άδειας άμεσης πρόσβασης (βλέπε 8.2.3)	X	
8.3.13	ΠΗΓΑΙΑ ΕΓΓΡΑΦΑ	Για να τεκμηριώσει την ύπαρξη του ασθενή και να βεβαιώσει την ακεραιότητα των δεδομένων της κλινικής δοκιμής που συλλέγονται. Να συμπεριλάβει πρωτότυπα έγγραφα που σχετίζονται με την κλινική δοκιμή, με την ιατρική περίθαλψη, και το ιστορικό του ασθενή.	X	
8.3.14	ΥΠΟΓΕΓΡΑΜΜΕΝΑ, ΧΡΟΝΟΛΟΓΗΜΕΝΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΕΝΑ ΦΥΛΛΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΗ (CRF)	Για να τεκμηριωθεί ότι ο ερευνητής ή το εξουσιοδοτημένο μέλος του προσωπικού του ερευνητή επιβεβαιώνει τις παρατηρήσεις καταγράφονται		
8.3.15	ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΟΡΘΩΣΕΩΝ CRF	Για να τεκμηριωθούν όλες οι αλλαγές, συμπληρώσεις ή διορθώσεις που γίνονται στα CRF μετά την καταγραφή των αρχικών δεδομένων	X (αντίγραφο)	X (πρωτότυπο)
8.3.16	ΓΝΩΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΡΕΥΝΗΤΗ ΣΤΟΝ ΧΟΡΗΓΟ ΤΩΝ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΑΝΑΦΟΡΩΝ	Γνωστοποίηση από τον ερευνητή στον χορηγό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και των σχετικών αναφορών σύμφωνα με το 4.11	X	X

	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
8.3.17	ΓΝΩΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΧΟΡΗΓΟ ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΡΕΥΝΗΤΗ, ΚΑΤΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ, ΣΤΙΣ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΣΕ (IES) ΚΑΙ IRB(S)/IEC(S) ΤΩΝ ΑΠΡΟΣΔΟΚΗΤΩΝ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ	Γνωστοποίηση από τον χορηγό και τον ερευνητή, κατή περίπτωση, στις ρυθμιστικές αρχές και σε IRB(s) και /IEC(s) των απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου σύμφωνα με το 5.17 και το 4.11.1 και άλλων πληροφοριών ασφάλειας σύμφωνα με το 5.16.2. και το 4.11.2	X (όπου απαιτείται)	X
8.3.18	ΓΝΩΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΧΟΡΗΓΟ ΣΤΟΝ ΕΡΕΥΝΗΤΗ ΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ	Γνωστοποίηση από τον χορηγό στον ερευνητή των πληροφοριών ασφαλείας σύμφωνα με το 5.16.2	X	X
8.3.19	ΕΝΔΙΑΜΕΣΕΣ ΕΤΗΣΙΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΣΕ IRB/IEC ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΑΡΧΕΣ	Υποβολή ενδιάμεσων ή ετήσιων αναφορών σε IRB/IEC σύμφωνα με το 4.10 και στις αρχές σύμφωνα με το 5.17.3	X	X (όπου απαιτείται)
8.3.20	ΑΡΧΕΙΟ ΔΙΑΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	Για την τεκμηρίωση της ταυτότητας των ασθενών που εισήλθαν για έλεγχο διαλογής πριν την κλινική δοκιμή	X	X (όπου απαιτείται)
8.3.21	ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΚΩΔΙΚΩΝ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	Για να τεκμηριωθεί ότι ο ερευνητής και το ίδρυμα διατηρούν ένα εμπιστευτικό κατάλογο με τα ονόματα όλων των ασθενών για τους οποίους εκχωρήθηκε κωδικός ασθενούς κλινικής δοκιμής κατά την ένταξη στην κλινική δοκιμή. Επιτρέπει στον ερευνητή του ιδρύματος να αποκαλύψουν την ταυτότητα κάθε ασθενή	X	
8.3.22	ΑΡΧΕΙΟ ΕΝΤΑΞΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	Για την τεκμηρίωση της χρονολογικής ένταξης των ασθενών κατά κωδικό ασθενούς κλινικής δοκιμής	X	

	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
8.3.23	ΛΟΓΟΔΟΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΠΡΟΪΟΝ ΣΤΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ	Για να τεκμηριωθεί ότι το υπό έρευνα προϊόν έχει χρησιμοποιηθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο	X	X
8.3.24	ΦΥΛΛΟ ΥΠΟΓΡΑΦΗΣ	Για την τεκμηρίωση των υπογραφών και των αρχικών όλων των εξουσιοδοτημένων ατόμων να καταχωρούν και να κάνουν αλλαγές στα CRFs	X	X
8.3.25	ΑΡΧΕΙΟ ΔΙΑΤΗΡΟΥΜΕΝΩΝ ΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΥΓΡΩΝ ΚΑΙ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΙΣΤΩΝ (ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ)	Για να τεκμηριωθεί η τοποθεσία και η ταυτότητα των διατηρούμενων δειγμάτων αν οι εξετάσεις χρειασθεί να επαναληφθούν	X	X

#### 8.4. Μετά την ολοκλήρωση ή τον τερματισμό της κλινικής δοκιμής

Μετά την ολοκλήρωση ή τον τερματισμό της κλινικής δοκιμής, όλα τα έγγραφα που προσδιορίζονται στα σημεία 8.2 και 8.3 πρέπει να είναι στο αρχείο μαζί με τα ακόλουθα

	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
8.4.1	ΛΟΓΟΔΟΣΙΑ ΤΟΥ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΣΤΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ	Για να τεκμηριωθεί ότι το υπό έρευνα προϊόν έχει χρησιμοποιηθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Για να τεκμηριωθεί ότι η τελική λογιστική του υπό έρευνα προϊόντος που παραλήφθηκε στο ερευνητικό κέντρο, διατέθηκε στους ασθενείς, επεστράφη από τους ασθενείς και επεστράφη στον χορηγό	X	X
8.4.2	ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	Για την τεκμηρίωση της καταστροφής του αχρησιμοποίητου υπό έρευνα προϊόντος από τον χορηγό ή στο ερευνητικό κέντρο	X (αν καταστράφηκε στην τοποθεσία)	X

	Τίτλος Εγγράφου	Σκοπός	Βρίσκεται σε Αρχεία	
			Ερευνητή/ Χορηγού	Ιδρύματος
8.4.3	ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΟΣ ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΚΩΔΙΚΩΝ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	Για να επιτραπεί η αναγνώριση όλων του ασθενών που εισήχθησαν στην κλινική δοκιμή σε περίπτωση που απαιτείται παρακολούθηση. Ο κατάλογος θα πρέπει να τηρείται κατά τρόπο εμπιστευτικό και για συμφωνημένο χρονικό διάστημα	X	
8.4.4	ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟΥ (αν υπάρχει)	Για να τεκμηριωθεί ότι πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος		X
8.4.5	ΤΕΛΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ	Για να τεκμηριωθεί ότι όλες οι ενέργειες που απαιτούνται για το τέλος της κλινικής δοκιμής έχουν ολοκληρωθεί, καθώς και ότι τα αντίγραφα των βασικών εγγράφων τηρούνται στα κατάλληλα αρχεία		X
8.4.6	ΚΑΤΑΝΟΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΑΠΟΚΩΔΙΚΟΠΟΙΗΣΗΣ	Επιστραφέντα στον χορηγό για να τεκμηριώσει κάθε αποκωδικοποίηση που μπορεί να έχει συμβεί	X	
8.4.7	ΤΕΛΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΡΕΥΝΗΤΗ ΣΤΟ IRB/IEC ΟΠΟΥ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ, ΚΑΙ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ, ΣΤΙΣ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ	Για να τεκμηριωθεί η ολοκλήρωση της κλινικής δοκιμής	X	
8.4.8	ΕΚΘΕΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	Για να τεκμηριωθούν τα αποτελέσματα και η ερμηνεία της κλινικής δοκιμής	X (αν ισχύει)	X